



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 365 073**

(51) Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **08826268 .8**

(96) Fecha de presentación : **11.06.2008**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2158201**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2010**

(54) Título: **Derivados de 7-alquil-1,8-naftiridonas, su preparación y su aplicación en terapéutica.**

(30) Prioridad: **13.06.2007 FR 07 04192**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.09.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.09.2011

(73) Titular/es: **SANOFI**
174, avenue de France
75013 Paris, FR

(72) Inventor/es: **Alam, Antoine;**
Biscarrat, Sandrine;
Blanc, Isabelle;
Bono, Françoise;
Duclos, Olivier y
Mc Cort, Gary

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 365 073 T3

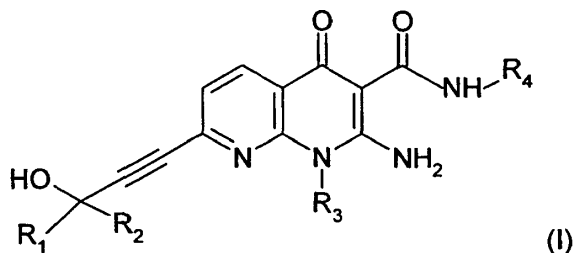
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivados de 7-alquinil-1,8-naftiridonas, su preparación y su aplicación en terapéutica.

La presente invención se refiere a los derivados de 7-alquinil-1,8-naftiridonas, a su preparación y a su aplicación en terapéutica.

- 5 La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I) :



en la que :

R₁ y R₂

(1) representan independientemente el uno del otro:

- 10 bien un átomo de hidrógeno,
- bien un grupo alquilo de C1-C7, un grupo -CO-alquilo de C1-C7 o un grupo cicloalquilo de C3-C8, en los que dichos grupos alquilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo y alcoxi,
- 15 bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo de C1-C4, alcoxi de C1-C4, hidroxilo, halogenoalcoxi, halogenoalquilo, -CN, -NRR', en los que R y R' son tales como se definen a continuación,
- bien un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente en cualquier posición, comprendido un átomo de nitrógeno de dicho heteroarilo, con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo de C1-C4 y los grupos -NRR' en los que R y R' son tales como se definen a continuación,

- 20 (2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

bien un grupo cicloalquilo de C4-C8 ;

bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S,

y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

- 25 R₃ representa :

. bien un grupo alquilo de C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo de C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo, alcoxi, -NRR', halogenoalquilo y -SO₂-alquilo (C1-C4), en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;

- 30 . bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,

. bien un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre ;

- 35 R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo alcoxi de C1-C4 ;

R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1-C4.

Los documentos WO 97/04776, EP 0 978 516 y WO 02/094823 describen compuestos, inhibidores de PDE IV y/o de TNF-alfa, que pueden comprender un núcleo naftiridona cuyas sustituciones, respectivamente en posiciones (i) 2, 3 y 7, (ii) 2 y 7 y (iii) 1, 2 y 7, son diferentes de las previstas para los derivados naftiridonas de fórmula (1) según la presente invención.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como su mezcla, incluida su mezcla racémica, forman parte de la invención.

- 10 Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o estar salificados por ácidos o bases, principalmente ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales de adición forman parte de la invención. Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos o bases aceptables farmacéuticamente, si bien las sales de otros ácidos o bases útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

- 15 Los compuestos según la invención pueden existir también en forma de hidratos o de solvatos, es decir en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

En el marco de la presente invención, y salvo mención diferente en el texto, se entiende por:

- 20 - un grupo alquilo: un grupo alifático saturado que comprende de 1 a 7 átomos de carbono (ventajosamente, de 1 a 4 átomos de carbono) y que es lineal o que, cuando la cadena alquilo comprende al menos 3 átomos de carbono, puede ser lineal, ramificado o parcialmente ciclado. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, terc-butilo, metilen-ciclopropilo, metilen-ciclohexilo, pentilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, heptilo, etc ;
- un grupo cicloalquilo : un grupo alquilo cíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y en el que todos los átomos de carbono están implicados en el ciclo. Se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo ;
- 25 - un grupo alcoxi : un grupo -O-alquilo, en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo ;
- un grupo halógenoalquilo: un grupo alquilo del que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno ; a título de ejemplo, se puede citar -CF₃ ;
- 30 - un grupo halogenoalcoxi : un grupo alcoxi en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno ; a título de ejemplo, se puede citar -OCF₃ ;
- un grupo arilo : un grupo aromático monocíclico, tal como un grupo fenilo ;
- un grupo heteroarilo : un grupo aromático que comprende de 5 ó 6 eslabones y que comprende uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Se pueden citar, por ejemplo, los grupos piridinilo, furanilo, tienilo, pirimidilo, pirazinilo y tiazolilo ; y
- 35 - un grupo heterocíclico : un grupo alquilo cíclico que comprende entre 4 y 8 eslabones y que comprende uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Se pueden citar, por ejemplo, los grupos piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrotienilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos que se define como sigue :

- 40 R₁ y R₂

(3) representan independientemente el uno del otro:

- bien un átomo de hidrógeno,
- 45 . bien un grupo alquilo de C1-C7, un grupo -CO-alquilo de C1-C7 o un grupo cicloalquilo de C3-C8, en los que dichos grupos alquilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo y alcoxi,
- . bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo en C1-C4, alcoxi de C1-C4, hidroxilo, -OCF₃, -CF₃, -CN, -NRR', en los que R y R' son tales como se definen a continuación,

. bien un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente en cualquier posición, comprendido un átomo de nitrógeno de dicho heteroarilo, con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo de C1-C4 y los grupos -NRR' en los que R y R' son tales como se definen a continuación,

(4) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

- 5 . bien un grupo cicloalquilo de C4-C8 ;
- . bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S,
- y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

R₃ representa :

- 10 . bien un grupo alquilo de C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo de C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo, alcoxi, -NRR', -CF₃ y -SO₂-alquilo(C1-C4), en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;
- 15 . bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,
- . bien un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre ;

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo alcoxi de C1-C4 ;

- 20 R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1-C4.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos que se define como sigue :

R₁ y R₂

(1) representan independientemente el uno del otro:

- 25 . bien un átomo de hidrógeno,
- . bien un grupo alquilo de C1-C7, un grupo -CO-alquilo de C1-C7 o un grupo cicloalquilo de C3-C8, en el que dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo y alcoxi,
- . bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi de C1-C4,
- 30 . bien un grupo heteroarilo,

(2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

- . bien un grupo cicloalquilo de C4-C8 ;
- . bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S,
- 35 y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ; y/o

R₃ representa:

- . bien un grupo alquilo de C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo de C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo, alcoxi, -NRR', -halógenoalquilo y -SO₂-alquilo(C1-C4), en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;
- 40 . bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N y O, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,

. bien un grupo $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, en el que $n = 0$ ó 1 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos de nitrógeno ;

y/o

R₄ representa un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo alcoxi de C1-C4 ;

5 y/o

R y R' representan cada uno un grupo alquilo de C1-C4 lineal o ramificado.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar otro subgrupo de compuestos que se define como sigue :

R₁ y R₂

10 (1) representan independientemente el uno del otro:

. bien un átomo de hidrógeno,

. bien un grupo alquilo de C1-C7, un grupo -CO-alquilo de C1-C7 o un grupo cicloalquilo de C3-C8, en el que dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxil y alcoxi,

15 . bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi de C1-C4, o

. bien un grupo heteroarilo,

(2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

. bien un grupo cicloalquilo de C4-C8 ;

. bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un heteroátomo de oxígeno,

20 y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

y/o

R₃ representa:

25 . bien un grupo alquilo de C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo de C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxil, alcoxi, -NRR', -halógenoalquilo y -SO₂-alquilo(C1-C4), en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;

. bien un grupo $-(CH_2)_n$ -heterocíclico, en el que $n = 0, 1, 2$ ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N, O, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,

30 . bien un grupo $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, en el que $n = 0$ ó 1 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos de nitrógeno ;

y/o

R₄ representa un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo alcoxi de C1-C4 ;

y/o

35 R y R' representan cada uno un grupo alquilo de C1-C4 lineal o ramificado.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un tercer subgrupo de compuestos que se define como sigue :

B₁ y R₂

(1) representan independientemente el uno del otro:

40 . bien un átomo de hidrógeno,

- . bien un grupo alquilo de C1-C7, o un grupo cicloalquilo de C3-C8, en el que dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxil y alcoxi,
- . bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi de C1-C4,
- . bien un grupo heteroarilo,

5 (2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo de C4-C8 ;

y/o

R₃ representa:

10 . bien un grupo alquilo de C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo de C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxil, alcoxi, halógenoalquilo y -SO₂-alquilo(C1-C4) ;

. bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N, O, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,

15 . bien un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 0 ó 1 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos de nitrógeno ;

y/o

R₄ representa un grupo alquilo de C1-C4 ;

y/o

R y R' representan cada uno un grupo alquilo de C1-C4 lineal o ramificado.

20 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R₁ y R₂

(1) representan independientemente el uno del otro:

. bien un átomo de hidrógeno,

25 . bien un grupo alquilo de C1-C7, un grupo -CO-alquilo de C1-C7 o un grupo cicloalquilo de C3-C8, en el que dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxil y alcoxi,

. bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi de C1-C4,

. bien un grupo heteroarilo,

(2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

30 . bien un grupo cicloalquilo de C4-C8 ;

. bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S,

y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

35 Más particularmente, entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R₁ y/o R₂ representan un grupo piridinilo, tienilo, tiazolilo o pirazinilo o imidazolilo.

Más particularmente, entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un heterocíclico elegido entre un grupo tetrahidrofurano o tetrahidropirano, pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo.

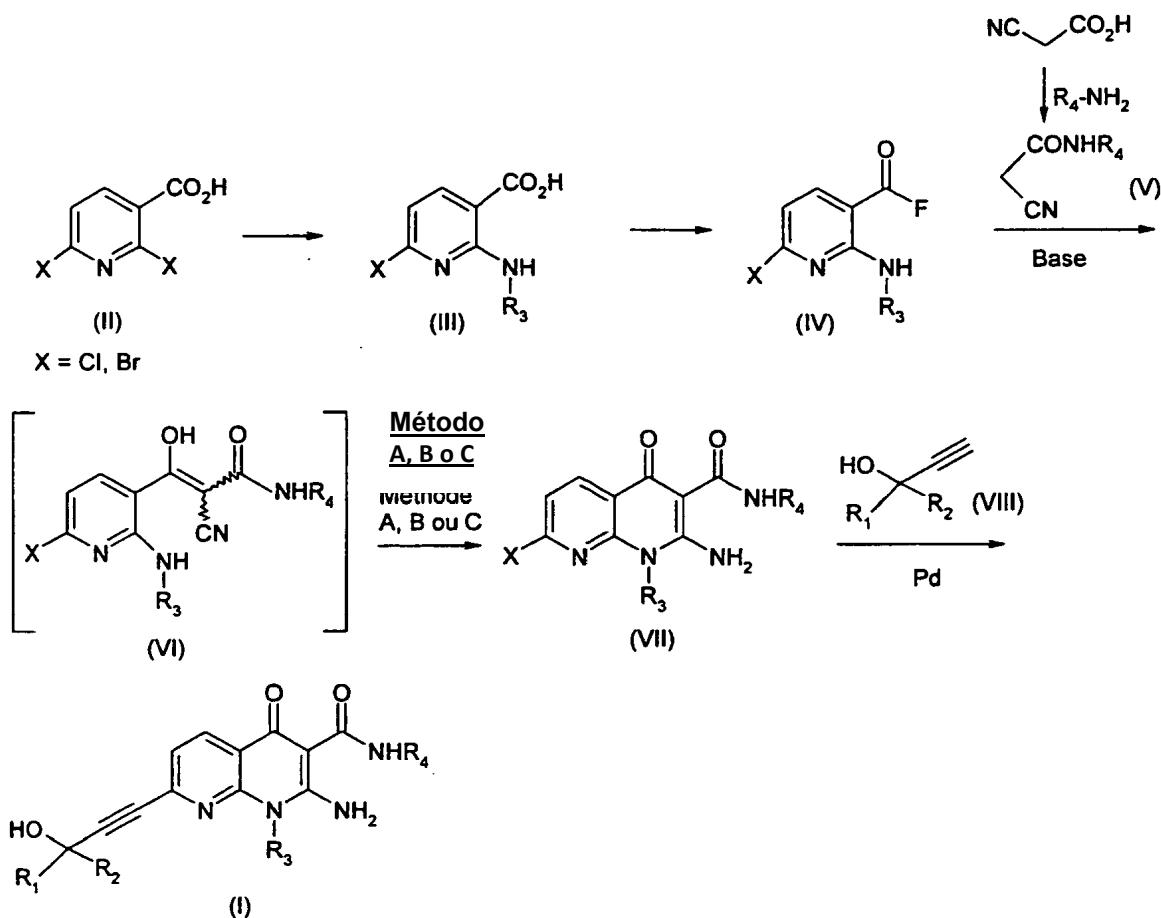
40 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R₃ representa :

- . bien un grupo alquilo de C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo de C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo, alcoxi, -NRR', -halógenoalquilo y -SO₂-alquilo(C1-C4), en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;
- 5 . bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N y O, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,
- . bien un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 0 ó 1 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos de nitrógeno.
- 10 Más particularmente, entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R₃ representa un grupo alquilo de C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados elegidos entre los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y metilen-ciclopropilo.
- Más particularmente, entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R₃ representa un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico se elige entre los grupos tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo o pirrolidinilo.
- 15 Más particularmente, entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R₃ representa un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 1 y en el que el grupo heteroarilo representa un grupo piridinilo.
- 20 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R₄ representa un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo alcoxi de C1-C4 ;
- Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R y R' representan cada uno un grupo alquilo de C1-C4 lineal o ramificado.
- Entre los compuestos objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes :
- 2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - 25 ■ (±)-2-amino-1-etil-7-[(1-hidroxiciclopentil)etil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxibut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metilpent-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (±)-2-amino-7-(3-ciclopentil-3-hidroxi-3-prop-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - 30 ■ (±)-2-amino-7-(3-ciclopropil-3-hidroxi-3-prop-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - 2-amino-1-etil-7-[(1-hidroxiciclobutil)etil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (±)-2-amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - 2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-4-metoxi-3-(metoximetil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - 35 ■ (±)-2-amino-1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(3-tienil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(3-metoxifenil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - 40 ■ (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

- (±)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-isopropil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 5 ■ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-isobutil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 2-amino-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 10 ■ (±)-2-amino-1-(tetrahidropiran-4-il)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-ciclohexil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(1,3-tiazol-2-il)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 15 ■ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 20 ■ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 25 ■ (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-pirazin-2-ilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-ciclopropil-3-hidroxi-4-metoxibut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(2-tienil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 30 ■ (±)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(4-etoxi-3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 35 ■ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-1-[3-(metilsulfonil)propil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 40 ■ (+)-2-amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

- (+)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 5 ■ (+)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 10 ■ (-)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-isopropil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-isopropil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 15 ■ (-)-2-amino-1-ciclohexil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-1-ciclohexil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 20 ■ (-)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 25 ■ (-)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamida
- (+)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 30 ■ (+)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(3-tienil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(3-tienil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

Según la invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el procedimiento presentado en el esquema 1.

Figura 1

Según la figura 1, un ácido 2,6-dihalogenonicotínico de fórmula (II) en el que los grupos X representan átomos de halógeno (preferentemente cloro o bromo) y que es comercial o se prepara según los métodos conocidos por el experto en la técnica, se monosustituye en la posición 2 con una amina de fórmula $R_3\text{-NH}_2$ (en la que R_3 es tal como se ha definido anteriormente respecto a los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención), a una temperatura comprendida entre 20°C y 150°C, en un disolvente prático tal como un alcohol o agua y, opcionalmente, en un tubo sellado. Se obtiene un derivado 2-aminonicotínico de fórmula (III), que se transforma en fluoruro de ácido de fórmula (IV) por acción del fluoruro de cianurilo a temperatura ambiente, en presencia de una base tal como trietilamina o piridina y en un disolvente inerte tal como diclorometano, como describen G. Olah et al. en *Synthesis* (1973), 487, o por otros métodos conocidos por el experto en la técnica, tales como los descritos por Mukaiyama y Tanaka en *Chem. Lett.* (1976), 303 o por Ishikawa y Sasaki en *Chem. Lett.* (1976), 1407. Los fluoruros de acilos de fórmula (IV), muy reactivos aunque estables, se hacen reaccionar con una cianoacetamida N-sustituida de fórmula (V) en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio en un disolvente polar aprótico tal como dimetilformamida.

Si se emplean dos equivalentes de hidruro de sodio, después de una noche a temperatura ambiente, se obtiene una β-ceto-cianoacetamida de fórmula (VI), que se cicla en amino-piridino[2,3-b]piridinona de fórmula (VII) bien por calentamiento a una temperatura comprendida entre 90 y 125°C en un disolvente polar tal como n-butanol, sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida (método A) o bien tratando a temperatura ambiente con una base fuerte tal como terc-butilato de potasio en un disolvente aprótico, preferentemente tetrahydrofurano (método B).

Cuando se emplean dos equivalentes de hidruro de sodio en la etapa de condensación del derivado (IV) con un derivado (V) y se introduce un tercer equivalente de NaH después de agitar entre 10 y 16 horas a temperatura ambiente, el compuesto (VI) desprotonado formado se cicla *in situ* a esta misma temperatura con buenos rendimientos para suministrar directamente la amino-piridino[2,3-b]piridinona de fórmula (VII) (método C).

Las N-alquilocianoacetamidas de fórmula (V) se preparan haciendo reaccionar el ácido cianoacético con un cloroformiato de alquilo (tal como etilo o isobutilo) en presencia de una base tal como trietilamina, a una temperatura inferior o igual a 0°C y después se hace reaccionar el intermedio anhídrido mixto formado con un exceso de amina

de fórmula R_4-NH_2 (en la que R_4 es tal como se ha definido anteriormente respecto a los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención).

- 5 Para la obtención de una piridino[2,3-b]piridinona de fórmula (I), objeto de la presente invención, el intermedio halogenado de fórmula (VII) se acopla según los métodos conocidos por el experto en la técnica con un derivado apropiado de alcohol propargílico $R_1R_2CH(OH)CCH$ de fórmula (VIII) en el que R_1 y R_2 son tales como se han definido para el compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, el intermedio (VII) se aplica a una reacción de acoplamiento de Sonogashira con el alquino apropiado de fórmula (VIII) en presencia de $PdCl_2(PPh_3)_2$, de yoduro de cobre de trietilamina y de dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 80°C y 120°C. Esta reacción puede realizarse en un tubo sellado y bajo microondas.
- 10 Si es necesario durante las etapas de reacción presentadas en el esquema 1, el grupo hidroxilo o determinadas funciones reactivas situadas sobre los grupos R_1 , R_2 y R_3 pueden protegerse temporalmente con grupos protectores conocidos por el experto en la técnica y tales como los descritos en « Protective Groups in Organic Synthesis », Green et al., 2a Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).
- 15 En la figura 1, los compuestos de partida y los reactivos, cuando su modo de preparación no está descrito, están disponibles en el comercio o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos que se describen allí o que son conocidos por el experto en la técnica.
- La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmula (VII) definidos en la figura 1. Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).
- 20 Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de determinados compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos se refieren a los que se dan en la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Se utilizan las abreviaturas y las fórmulas brutas siguientes:

CuI	ioduro de cobre
CH_2Cl_2	diclorometano
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
CL/SM	cromatografía líquida / espectrometría de masas
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
Et_3N	triethylamina
h	hora(s)
HCl	ácido clorhídrico
MHz	MegaHertzios
MeOH	metanol
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
NaCl	cloruro de sodio
NH_4Cl	cloruro de amonio
NH_4OH	hidróxido de amonio

NaHCO₃ hidrogenocarbonato de sodio

Na₂SO₄ sulfato de sodio

ppm partes por millón

THF tetrahidrofurano

■ **Ejemplo 1 : 2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (Compuesto n°2)**

1.1 : Ácido 2-(aminoetil)-6-cloronicotínico

5 Se agita a temperatura ambiente durante 72 horas una disolución de 18,0 g (84,4 mmoles) de ácido 2,6-dicloronicotínico en 180 ml de una disolución de etilamina al 70 % en agua. El exceso de amina se evapora bajo presión reducida y se añade una disolución acuosa de ácido acético al 10 % hasta la precipitación del producto. El sólido beige se filtra con succión, se lava con agua fría y se seca en estufa. Se obtienen 10,5 g del producto esperado. Punto de fusión : 158-160°C. Rendimiento = 62 %.

1.2 : Fluoruro del ácido 2-(aminoetil)-6-cloronicotínico

10 A una suspensión de 5,0 g (24,8 mmoles) de ácido 2-(aminoetil)-6-cloronicotínico en 125 ml de diclorometano, se añaden 2 ml (24,8 mmoles) de piridina y 4,2 ml (49,8 mmoles) de 2,4,6-trifluoro-triazina. Se agita la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente y se filtra. El sólido se lava con 50 ml de diclorometano y el filtrado se lava dos veces con 60 ml de agua helada. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se obtienen 5,01 g de producto en forma de aceite naranja. Rendimiento = 99 %.

15 1.3: N-metilcianoacetamida

A una disolución enfriada a -30°C de 10,0 g (116,38 mmoles) de ácido cianoacético al 99 % y 16,3 ml (116,9 mmoles) de trietilamina en 100 ml de THF anhidro, se añaden gota a gota 12,28 ml (128,44 mmoles) de clorofornato de etilo y se agita a -30°C durante 1 hora y media. Se añaden gota a gota 300 ml de metanol saturado en metilamina gaseosa y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporan los disolventes bajo presión reducida y se purifica el producto mediante filtración en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol (95:5). Se obtienen 10,0 g de producto en forma de un sólido beige. Punto de fusión = 99°C. Rendimiento = 87 %.

Método A (puntos 1.4 y 1.5 siguientes).

1.4 : 3-[6-cloro-2-(etilamino)-3-piridinil]-2-ciano-3-hidroxi-N-metil-2-propenamida

25 A una disolución enfriada a 0-5°C de 9,80 g (100 mmoles) de N-metilciano-acetamida en 100 ml de dimetilformamida anhidra, se añaden en pequeñas cantidades 3,98 g (100 mmoles) de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral. Una vez finalizada la liberación de hidrógeno, se agita la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente y se enfría de nuevo a 0-5°C. Se añade una disolución de 10,09 g (49,8 mmoles) de fluoruro del ácido 2-(aminoetil)-6-cloronicotínico en 60 ml de dimetilformamida y se agita el medio a temperatura ambiente durante una noche. Se añaden 2,85 ml (49,8 mmoles) de ácido acético y se evaporan los volátiles bajo presión reducida. El resto se recoge en agua y el producto se extrae dos veces con una mezcla diclorometano : metanol (95:5) y una vez con una mezcla acetato de etilo : THF (2:1). Las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO₄ y los disolventes se evaporan bajo presión reducida. Se obtienen 19,0 g de producto utilizado tal cual en la etapa siguiente.

1.5 : 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

35 Se calienta durante 48 horas a 110°C una disolución de 19,0 g del producto bruto obtenido al final de la etapa 7.4 (49,8 mmoles) en 600 ml de n-butanol. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se tritura el sólido obtenido en metanol. El sólido se filtra con succión y se seca en estufa. Se obtienen 7,9 g del producto esperado en forma de sólido amarillo claro. Punto de fusión : 283-286°C. Rendimiento = 57 %.

Método C (punto 1.6 siguiente en lugar de 1.4 y 1.5).

1.6 : 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

40 A una disolución enfriada a 0-5°C de 0,483 g (4,93 mmoles) de N-metilciano-acetamida en 7 ml de dimetilformamida anhidra, se añaden en pequeñas cantidades 0,394 g (9,95 mmoles) de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral. Se continúa la agitación a esta temperatura durante diez minutos y se añade una disolución de 1,0 g (4,93 mmoles) de fluoruro del ácido 2-(aminoetil)-6-cloronicotínico en 5 ml de dimetilformamida. Se agita el medio durante 1 noche

a temperatura ambiente y se vuelven a añadir en pequeñas cantidades 0,197 g (4,93 mmoles) de hidruro de sodio al 60 %. Se continúa la agitación a esta temperatura durante 10 minutos y se añaden 0,56 ml (9,78 mmoles) de ácido acético. Se añaden 60 ml de agua y se filtra con succión el sólido que se lava con agua y se seca en estufa. Se obtienen 1,30 g del producto esperado. Punto de fusión : 283-284°C. MH^+ = 281. Rendimiento = 94 %.

- 5 RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 11,75 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 8,45 (d, 1H); 8,10 (s, 1H ensanchado); 7,40 (d, 1H); 4,40 (c, 2H); 2,80 (d, 3H); 1,25 (t, 3H).

1.7: 2-amino-1-etil-7-(3-metil-3-trimetilsilaniloxi-but-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

- 10 En un matraz de tres bocas de 2 l, se introducen sucesivamente 40,7 g de 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxamida (0,145 moles) y 56,2 ml de [(1,1-dimetil-2-propinil)-oxi]trimetilsilano (0,290 moles) en una mezcla de 365 ml de dimetilformamida y 365 ml de trietilamina. Se hace burbujear argón durante 15 minutos en la mezcla de reacción y se añaden sucesivamente 0,983 g de CuI (5,16 mmoles) y 5,1 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro (7,2 mmoles). La mezcla de reacción se calienta durante 15 horas a 90°C y se concentra en vacío reducido. El resto se recoge en 500 ml de una mezcla acetato de etilo/NaHCO_{3ac} (V/V = 1/1) y se filtra sobre un tampón de celite con lavado con acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 50 ml) y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. El producto bruto de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna de sílice (elución con un gradiente diclorometano : acetato de etilo, 80 : 20 a 50 : 50 y un gradiente diclorometano : metanol, 95 : 5 a 90: 10) para proporcionar 36,2 g de producto esperado (rendimiento = 62,3%) así como 7,4 g de producto desililado descrito en la etapa siguiente (rendimiento = 15,5%).

1.8 : 2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

- 25 Se disuelven 15 g de 2-amino-1-etil-7-(3-metil-3-trimetilsilaniloxi-but-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (37,4 mmoles) en 815 ml de tetrahidrofurano. Se enfría la disolución a 0°C y se añaden 13,0 g de fluoruro de tetrabutilaminio, trihidrato (41,2 mmoles). Se agita la mezcla de reacción durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se evapora a sequedad y se recoge el resto en una mezcla acetato de etilo/tetrahidrofurano/agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se reagrupan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. Se obtienen 15 g de producto bruto que se solubilizan en caliente en 1 l de metanol, se añaden 6,75 g de carbón activado y se agita la mezcla a 70°C durante 5 horas. Se filtra sobre celite y, después de evaporar en vacío, se obtienen 11,9 g de producto esperado en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión = 255°C. MH^+ = 329 Rendimiento = 82,9 %.

RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 8,40 (d, 1H); 8,00 (s, 1H ensanchado); 7,40 (d, 1H); 5,62 (s, 1H, ensanchado); 4,4 (q, 2H); 2,75 (d, 3H); 1,45 (s, 6H); 1,20 (t, 3H).

- 35 ■ **Ejemplo 2 : ($\pm$)-2-amino-1-etil-7-[(3-hidroxitetrahydrofuran-3-il)etinil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (Compuesto n°7)**

2.1: ($\pm$)-3-etiniltetrahydro-3-furanol

- 40 Una disolución de 3-oxotetrahydrofuranol (4,97 mmoles ; preparación descrita en Tetrahedron 1991, 47, 6975-6982) en 20 ml de tetrahydrofuranol se añade a 20 ml de una disolución comercial de bromuro de etinilmagnesio 0,5 M en tetrahydrofuranol (10 mmoles, Aldrich) previamente enfriada a 0°C. Se agita 4 horas a temperatura ambiente y se añade una disolución de NH₄Cl_{ac} saturada. Se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución de NaCl_{ac} saturada, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. Después de purificar mediante cromatografía en columna de sílice, se obtienen 319 mg (2,79 mmoles) de ($\pm$)-3-etiniltetrahydro-3-furanol en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 57%.

- 45 **2.2: ($\pm$)-2-amino-1-etil-7-[(3-hidroxitetrahydrofuran-3-il)etinil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida**

- 50 En un tubo para microondas de 10 ml, se pone una suspensión de 0,3 g (2,24 mmoles) de 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxamida en 17 ml de una mezcla dimetilformamida/trietilamina (V/V ; 2/1). Se hace burbujear argón en esta suspensión durante 10 minutos y se añaden sucesivamente 0,319 g (2,79 mmoles) de ($\pm$)-3-etiniltetrahydro-3-furanol, 0,043 g de CuI (0,23 mmoles) y 0,079 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro (0,11 mmoles).

Se pone el tubo sellado en el horno microondas (aparato CEM, modelo Discover) y la mezcla se calienta bajo presión a 90°C durante 60 minutos (P = 100W), se enfría y se evapora a sequedad. Se recoge con acetato de etilo y

la fase orgánica se lava sucesivamente con $\text{NaHCO}_{3\text{ac}}$ y NaCl_{ac} saturados, se seca sobre sulfato de sodio ; se filtra y se concentra en vacío. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía en sílice (elución con un gradiente diclorometano : metanol, 98: 2 a 95: 5). Se obtienen 0,412 g del producto esperado en forma de un sólido amarillo claro.

5 Punto de fusión = 253°C. MH^+ = 357. Rendimiento = 52 %.

RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 8,45 (d, 1H); 8,00 (s, 1H ensanchado); 7,4 (d, 1H); 5,6 (d, 1H); 4,55-4,30 (m, 3H); 3,95-3,80 (m, 4H); 2,8 (d, 3H); 2,20 (m, 1 H); 1,9-1,35 (m, 8 H); 1,25 (t, 3H).

10 ■ **Ejemplo 3 : ($\pm$)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (Compuesto n°8)**

3.1: Preparación de ($\pm$)-1-metoxi-2-metil-3-butin-2-ol

15 En un matraz de tres bocas bajo argón, se vierten 1.400 ml (0,7 moles) de una disolución comercial de cloruro (o bromuro) de etil magnesio 0,5 M en tetrahidrofurano. Se enfría a 2°C con un baño de hielo y se añade lentamente la disolución de 30 g (0,327 moles) de metoxiacetona en 600 ml de tetrahidrofurano (exotérmico). Se agita durante 1 hora a 2°C y se vierte sobre una mezcla hielo/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{ac}}$ saturado. Se extrae con éter y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío limitado. Se obtiene el producto esperado en forma de un aceite marrón de 38 g (rendimiento bruto cuantitativo) que se utiliza sin purificación posterior en la etapa siguiente.

20 **3.2: ($\pm$)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida**

25 En un tubo para microondas de 80 ml, se pone una suspensión de 3 g (10,69 mmoles) de 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxamida en 20 ml de una mezcla DMF/ Et_3N (V/V ; 1/1). Se hace burbujear argón en esta suspensión durante 10 minutos y se añaden sucesivamente 1,83 g de ($\pm$)-1-metoxi-2-metil-3-butin-2-ol (16,03 mmoles), 0,081 g de CuI (0,43 mmoles) y 0,375 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro (0,53 mmoles).

Se pone el tubo sellado en el horno microondas (aparato CEM, modelo Discover) y la mezcla se calienta bajo presión a 90°C durante 60 minutos ($P = 100\text{W}$), se enfría y se evapora a sequedad. El resto se recoge en una mezcla acetato de etilo/THF y se lava con una disolución acuosa HCl 0,1N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío.

30 El resto obtenido se purifica mediante cromatografía en sílice (deposición sólida; elución con un gradiente ciclohexano : acetato de etilo, 30 : 70 a 20 : 80). Se obtienen 2,49 g del producto esperado en forma de un sólido amarillo claro.

El producto puede recrystalizarse en etanol para proporcionar cristales blancos.

Punto de fusión = 211°C. MH^+ = 358. Rendimiento = 65 %.

35 RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 8,45 (d, 1H); 8,00 (s, 1H ensanchado); 7,4 (d, 1H); 5,8 (s, 1H); 4,4 (q, 2H); 3,5-3,3 (m+s, 5H); 2,8 (d, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,2 (t, 3H).

■ **Ejemplo 4 : ($\pm$)-2-amino-7-(3-ciclopentil-3-hidroxiprop-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamida (Compuesto n°10)**

40 **4.1: ($\pm$)-1-ciclopentilprop-2-in-1-ol**

45 Una disolución de 0,87 ml de ciclopentanocarboxaldehído (8,15 mmoles ; Aldrich) en 10 ml de tetrahidrofurano se añade a 18 ml de una disolución comercial de bromuro de etilmagnesio 0,5 M en tetrahidrofurano (10 mmoles, Aldrich) previamente enfriada a 0°C. Se agita 2 horas a temperatura ambiente y se añade una disolución de $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{ac}}$ saturada. Se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución de NaCl_{ac} saturada, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. Se obtienen 0,931 g de ($\pm$)-1-ciclopentilprop-2-in-1-ol en forma de un aceite marrón claro con un rendimiento del 92%.

4.2 : ($\pm$)-2-amino-7-(3-ciclopentil-3-hidroxiprop-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

50 En un tubo para microondas de 10 ml, se pone una suspensión de 1 g (3,56 mmoles) de 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxamida en 25 ml de una mezcla dimetilformamida/trietilamina (V/V ;

2,5/1). Se hace burbujear argón en esta suspensión durante 10 minutos y se añaden sucesivamente 0,931 g (7,5 mmoles) de ($\pm$)-1-ciclopentilprop-2-in-1-ol, 0,068 g de CuI (0,36 mmoles) y 0,125 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dícloruro (0,18 mmoles).

5 Se pone el tubo sellado en el horno microondas (aparato CEM, modelo Discover) y la mezcla se calienta bajo presión a 80°C durante 17 minutos (P = 50W). Se evapora a sequedad y se recoge con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con NaHCO_{3ac} y NaCl_{ac} saturados, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía en sílice (elución con un gradiente diclorometano : metanol, 98 : 2 a 95: 5). Se obtienen 0,73 g del producto esperado en forma de un sólido amarillo claro.

10 Punto de fusión = 253°C. MH⁺ = 369. Rendimiento = 56 %.

RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 8,45 (d, 1H); 8,00 (s, 1H ensanchado), 7,45 (d, 1H); 6,05 (s, 1H); 4,4 (q, 2H); 3,95-3,80 (m, 4H); 2,8 (d, 3H); 2,35-2,10 (m, 2 H); 1,45 (s, 3H); 1,25 (t, 3H).

15 ■ **Ejemplo 5 : ($\pm$)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (Compuesto n°47)**

5.1: ácido 6-cloro-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]nicotínico

20 En un tubo sellado de 80 ml que contiene 40 ml de terc-butanol, se ponen 4 g de ácido 2,6-dicloronicotínico (20,83 mmoles, Aldrich) y 10,74 ml de 2-(aminometil)piridina (104,17 mmoles). Se calienta a 100 °C durante una noche y se evapora a sequedad. Se recoge el resto en agua y se acidifica vertiendo una disolución acuosa de ácido acético al 10%. Se aísla el precipitado mediante filtración y, después de secar en estufa en vacío reducido, se obtienen 4,35 g de producto esperado en forma de polvo amarillo (rendimiento = 79%).

5.2: fluoruro de 6-cloro-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]nicotinoilo

25 A una suspensión de 4,3 g de ácido 6-cloro-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]nicotínico (16,31 mmoles) en 90 ml de diclorometano, se añaden sucesivamente 2,27 ml de trietilamina (16,31 mmoles) y 1,65 ml de 2,4,6-trifluoro-triazina (19,57 mmoles). Se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y se añade una mezcla diclorometano/agua helada. La fase orgánica se lava 3 veces con NaHCO_{3ac} helado, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra en vacío. Se obtienen 3,97 g de producto esperado en forma de un sólido naranja. Rendimiento = 92 %.

5.3 : 2-amino-7-cloro-N-metil-4-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

30 A una disolución enfriada a 0-5°C de 1,31 g (13,36 mmoles) de N-metilciano-acetamida (preparada según 1.3) en 20 ml de dimetilformamida anhidra, se añaden por fracciones 1,12 g (28,06 mmoles) de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral. Se continúa la agitación a esta temperatura durante diez minutos y se añade una disolución de 3,55 g (4,93 mmoles) de fluoruro de 6-cloro-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]nicotinoilo en 20 ml de dimetilformamida. Se agita el medio durante 1 noche a temperatura ambiente y se vuelven a añadir por fracciones 0,561 g (14,03 mmoles) de hidruro de sodio al 60 %. Se continúa la agitación a esta temperatura durante 1 hora minutos, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se acidifica hasta pH 5-6 con una disolución acuosa de ácido acético al 10%. Se aísla el precipitado mediante filtración y, después de secar en estufa, se obtienen 3,98 g del producto esperado en forma de un sólido beige. MH⁺ = 344. Rendimiento = 87 %.

40 RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 9,20 (s, < 1H, muy ensanchado); 8,85 (s, 1H); 8,30 (m, 1H); 8,10-7,85 (m, 2H, ensanchado); 7,80 (d, 1H); 7,75 (s, 1H, ensanchado); 6,90 (d, 1H); 4,90 (s, 2H); 2,95 (s, 3H).

5.4 : Hidrocloruro de ($\pm$)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

45 En un tubo para microondas de 80 ml, se pone una suspensión de 1 g de 2-amino-7-cloro-N-metil-4-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (2,91 mmoles) en una mezcla de 20 ml de dimetilformamida y 5,7 ml de trietilamina. Se hace burbujear argón en esta suspensión y se añaden sucesivamente 0,498 g de ($\pm$)-1-metoxi-2-metil-3-butin-2-ol (4,36 mmoles), 0,055 g de CuI (0,29 mmoles) y 0,102 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dícloruro (0,15 mmoles).

50 Se pone el tubo sellado en el horno microondas (aparato CEM, modelo Discover) y la mezcla se calienta bajo presión a 80°C durante 45 minutos (P = 100W), se enfría y se evapora a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 veces) y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío.

El resto obtenido se purifica mediante cromatografía en sílice (deposición sólida; elución gradiente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OHac}$, 98/2/0,2 a 95/5/0,5). Después de triturar en éter, se obtienen 0,425 g de producto esperado en forma de un sólido amarillo.

Punto de fusión = 169°C. MH^+ = 422. Rendimiento = 35 %.

- 5 RMN 1H (DMSO- d_6 , 400MHz, δ en ppm) : δ 11,65 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 8,50-8,35 (m, 2H); 8,00 (s, 1H, ensanchado); 7,75 (ddd, 1H); 7,45-7,20 (m, 3H); 5,80 (s, 2H, ensanchado); 5,70 (s, 1H); 3,45-3,25 (m+s, 5H); 2,80 (d, 3H); 1,40 (s, 3H).

■ **Ejemplo 6 : ($\pm$)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-pirazin-2-ilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (Compuesto n°48)**

10 **6.1 : ($\pm$)-2-pirazin-2-ilbut-3-in-2-ol**

- Una disolución de cloruro de etinilmagnesio 0,5 M en tetrahidrofurano (31,90 mmoles, Aldrich) se diluye con 50 ml de tetrahidrofurano y se enfría a 0°C. Se añaden en varias fracciones, 3 g de 1-pirazin-2-iletanona (24,56 mmoles, Lancaster) y se agita a 0°C durante 4 horas. Se enfría de nuevo con un baño de hielo y se añade lentamente una disolución de $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{ac}}$. Se extrae 2 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. El resto aceitoso obtenido se purifica mediante cromatografía en sílice (elución con un gradiente ciclohexano : acetato de etilo, 70 : 30 a 50 : 50) y se obtienen 2,9 g del producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 80%).

6.2 : ($\pm$)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-pirazin-2-ilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

- 20 En un tubo para microondas de 10 ml, se pone una suspensión de 1 g (3,56 mmoles) de 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxamida en 25 ml de una mezcla DMF/ Et_3N (V/V ; 2,5/1). Se hace burbujear argón en esta suspensión durante 10 minutos y se añaden sucesivamente 0,792 g de ($\pm$)-2-pirazin-2-ilbut-3-in-2-ol (5,34 mmoles), 0,068 g de CuI (0,36 mmoles) y 0,125 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro (0,18 mmoles).
- 25 Se pone el tubo sellado en el horno microondas (aparato CEM, modelo Discover) y la mezcla se calienta bajo presión a 80°C durante 2 x 45 minutos (P = 50W). Después de volver a temperatura ambiente, se evapora a sequedad y se recoge con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con $\text{NaHCO}_{3\text{ac}}$ y NaCl_{ac} saturados, se seca sobre sulfato de sodio; se filtra y se concentra en vacío. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía en sílice (elución con un gradiente diclorometano : metanol, 100 : 0 a 98 : 2). Se obtienen 0,2 g del producto esperado impuro en forma de un sólido marrón. Se efectúa una nueva purificación mediante cromatografía en columna de sílice (elución con un gradiente ciclohexano : acetato de etilo, 20 : 80 a 0 : 100) y se obtienen finalmente 0,068 g de producto esperado en forma de un sólido amarillo.

Punto de fusión = 271 °C. MH^+ = 393. Rendimiento = 4,9 %.

- 35 RMN 1H (DMSO- d_6 , 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 9,0 (s, 1H); 8,65 (m, 1H); 8,40 (d, 1H); 8,00 (s, 1H ensanchado); 7,40 (d, 1H); 6,85 (s, 1H); 4,4 (q, 2H); 2,75 (d, 3H); 1,80 (s, 3H); 1,20 (t, 3H).

■ **Ejemplo 7 : ($\pm$)-2-amino-7-(3-ciclopropil-3-hidroxi-4-metoxibut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida**

(Compuesto n°50)

40 **7.1 : ($\pm$)-2-ciclopropil-1-metoxibut-3-in-2-ol**

7.1.1 : N-metoxi-N-metil-2-metoxiacetamida

- A una disolución de hidroccloruro de N-metil-O-metilhidroxilamina en 250 ml de diclorometano enfriada a 0°C, se añaden 35,96 ml de trietilamina (258 mmoles) y una disolución de 14 g de cloruro de metoxiacetilo (Aldrich, 129 mmoles) en 250 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas dejando que vuelva a la temperatura ambiente.
- 45 Se añade una disolución de HCl_{ac} 1N y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío. Se obtienen 13,14 g de producto esperado en forma de un aceite que se utiliza sin purificación posterior (rendimiento bruto = 76%).

7.1.2 : 1-metoxi-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ona

- 50 Una disolución de 14,75 ml de trimetilsililacetileno (103,62 mmoles) en 250 ml de tetrahidrofurano se enfría a -70°C y se añaden 64,76 ml de una disolución de n-BuLi 1,6 M (103,62 mmoles) en hexano. Se agita 25 minutos a -70°C y

se añade rápidamente una disolución de 13,14 g de N-metoxi-N-metil-2-metoxiacetamida (98,69 mmoles) en 250 ml de tetrahidrofurano. Durante la adición, la temperatura sube hasta -50°C, se retira el baño frío y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añade una disolución de HCl_{ac} 1N y se extrae 4 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. Se obtienen 13,4 g de 1-metoxi-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ona en forma de un aceite marrón claro que se utiliza sin purificación posterior (rendimiento bruto = 80%).

7.1.3 : (±)-2-ciclopropil-1-metoxi-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ol

A una disolución de 3 g de 1-metoxi-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ona (17,62 mmoles) en 160 ml de éter, se añaden 52,85 ml de bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5 M (26,43 mmoles, Aldrich). Se agita a temperatura ambiente durante una noche, se enfría la mezcla con un baño agua/hielo y se añade una disolución de NH₄Cl_{ac} y de acetato de etilo. Se extrae 3 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. El resto aceitoso se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente ciclohexano: acetato de etilo, 100 : 0 a 80: 20 para obtener 1,9 g de (±)-2-ciclopropil-1-metoxi-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ol en forma de un aceite con un rendimiento del 51%.

7.1.4 : (±)-2-ciclopropil-1-metoxibut-3-in-2-ol

A una disolución de 1,67 g de (±)-2-ciclopropil-1-metoxi-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ol (7,86 mmoles) en metanol, se añaden 10,9 mg de carbonato de potasio (0,08 mmoles) y se agita una noche a temperatura ambiente. Se evapora el metanol y se recoge con una mezcla acetato de etilo/agua. Se extrae 3 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. Se obtienen 0,434 g de (±)-2-ciclopropil-1-metoxibut-3-in-2-ol en forma de un aceite que se utiliza sin purificación posterior (rendimiento bruto = 40 %).

7.2 : (±)-2-amino-7-(3-ciclopropil-3-hidroxi-4-metoxibut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

En un tubo para microondas de 10 ml, se pone una suspensión de 0,47 g (1,68 mmoles) de 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxamida en una mezcla de 8,4 ml de dimetilformamida y 3 ml de trietilamina. Se hace burbujear argón en esta suspensión durante 10 minutos y se añaden sucesivamente 0,433 g de (±)-2-ciclopropil-1-metoxibut-3-in-2-ol (3,09 mmoles), 0,032 g de CuI (0,17 mmoles) y 0,059 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro (0,08 mmoles).

Se pone el tubo sellado en el horno microondas (aparato CEM, modelo Discover) y la mezcla se calienta bajo presión a 80°C durante 30 minutos (P = 50W), se enfría y se evapora a sequedad. Se recoge con acetato de etilo y la fase orgánica se lava sucesivamente con NaHCO_{3ac} y NaCl_{ac} saturados, se seca sobre sulfato de sodio ; se filtra y se concentra en vacío. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente diclorometano : metanol, 100 : 0 a 97: 3. Después de triturar en éter y de filtrar, se obtienen 0,316 g del producto esperado en forma de un sólido amarillo claro.

Punto de fusión = 208°C. MH⁺ = 385. Rendimiento = 49 %.

RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 8,45 (d, 1H); 8,00 (s, 1H ensanchado); 7,40 (d, 1H); 5,60 (s, 1H); 4,4 (q, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,40 (s, 3H); 2,75 (d, 3H); 1,20 (t, 3H); 0,6-0,3 (m, 4H).

■ Ejemplo 8 : (±)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (Compuesto n°53)

8.1 : (±)-2-metilbut-3-ino-1,2-diol

Una disolución comercial de cloruro de etinilmagnesio 0,5 M en tetrahidrofurano se diluye con 200 ml de tetrahidrofurano y se enfría a 0°C. Se añade una disolución de hidroxiacetona en 200 ml de tetrahidrofurano y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se añade una disolución de NH₄Cl_{ac}. Se extrae 3 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío (aproximadamente 200 mbares). Se obtienen finalmente 20 g de producto esperado en forma de un aceite marrón que se utiliza sin purificación posterior (rendimiento bruto cuantitativo).

8.2 : Ácido 2-(aminociclopentil)-6-cloronicotínico

En un tubo sellado que contiene 40 ml de terc-butanol, se ponen 15 g de ácido 2,6-dicloronicotínico (70,31 mmoles, Aldrich) y 34,7 ml de ciclopentilamina (351,56 mmoles). Se calienta a 100 °C durante una noche y se evapora a sequedad. Se recoge el resto en agua y se acidifica vertiendo una disolución acuosa de ácido acético al 10% y se extrae con cloroformo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en

vacío. El resto sólido se tritura en una mezcla éter/pentano para proporcionar 5 g de producto esperado en forma de un sólido blanco hueso (rendimiento = 29,5%).

8.3 : Fluoruro del ácido 2-(aminociclopentil)-6-cloronicotínico

A una suspensión de 1,0 g (4,15 mmoles) de ácido 2-(aminociclopentil)-6-cloronicotínico en 12 ml de diclorometano, se añaden 0,34 ml (4,15 mmoles) de piridina y 0,53 ml (6,23 mmoles) de 2,4,6-trifluoro-triazina. Se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano. La fase orgánica se lava 2 veces con una disolución de NaHCO₃ ac helada, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1 g de producto en forma de aceite marrón que se aplica inmediatamente en la etapa siguiente. Rendimiento bruto cuantitativo.

Método A (puntos 8.4 y siguientes).

8.4 : 3-[6-cloro-2-(ciclopentilamino)-3-piridinil]-2-ciano-3-hidroxi-N-metil-2-propenamida + 2-amino-7-cloro-1-ciclopentil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida.

A una disolución enfriada a 0-5°C de 0,427 g (4,36 mmoles) de N-metilciano-acetamida (preparación descrita en 1.3) en 10 ml de DMF anhidro, se añaden en pequeñas cantidades 0,349 g (8,72 mmoles) de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral. Una vez finalizada la liberación de hidrógeno, se agita la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente y se enfría de nuevo a 0-5°C. Se añade una disolución de 1,0 g (4,15 mmoles) de fluoruro del ácido 2-(aminociclopentil)-6-cloronicotínico en 10 ml de DMF y se agita el medio a temperatura ordinaria durante 1 hora. Se añaden 0,174 mg (4,35 mmoles) de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla hielo/HCl_{ac} 0,1 N y se aísla el precipitado mediante filtración. Después de lavar con agua y de secar en estufa, se obtiene un sólido verdoso de 1,2 g constituido por una mezcla 2/1 de 3-[6-cloro-2-(ciclopentilamino)-3-piridinil]-2-ciano-3-hidroxi-N-metil-2-propenamida y 2-amino-7-cloro-1-ciclopentil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida.

Método B (punto 8.5 siguiente).

8.5 : 2-amino-7-cloro-1-ciclopentil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

A una disolución de 1,2 g de la mezcla descrita en 8.4 (3,74 mmoles) en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro, se añade una disolución comercial de terc-butilato de potasio 1,0 M en tetrahidrofurano (7,48 mmoles ; Aldrich). Se agita 15 minutos a temperatura ambiente, se añade una disolución acuosa de HCl_{ac} 0,1N y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. Después de triturar en éter y de secar en estufa, se obtienen 0,53 g de producto esperado en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 44%). Punto de fusión = 256-258°C. MH⁺ = 321.

8.6: (±)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

En un matraz de tres bocas de 500 ml, se introducen sucesivamente 15 g de 2-amino-7-cloro-1-ciclopentil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxamida (53,44 mmoles) y 11,11 g de (±)2-metilbut-3-ino-1,2-diol (83,39 mmoles) en una mezcla de 267 ml de dimetilformamida y 104 ml de trietilamina. Se hace burbujear argón durante 15 minutos en la mezcla de reacción y se añaden sucesivamente 1,02 g de CuI (5,34 mmoles) y 1,87 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro (2,67 mmoles). La mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 100°C y se concentra en vacío reducido. El resto se recoge en una mezcla cloroformo/agua y se filtra el insoluble. Se obtienen 20 g de un sólido que se purifica mediante cromatografía en sílice (deposición sólida después de solubilizar en una mezcla tetrahidrofurano/metanol y de elución con un gradiente diclorometano/metanol, 99 : 1 a 80 : 20) para proporcionar 7,5 g de producto esperado en forma de un sólido beige.

Punto de fusión = 210,5°C. MH⁺ = 385. Rendimiento = 42 %.

RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,6 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,05 (q, 1H, ensanchado); 8,40 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 5,5 (s, 1H); 5,15 (m, 1H); 5,0 (t, 1H); 3,45 (m, 2H); 2,80 (d, 3H); 2,3-2,1 (m, 4H); 2,05-1,8 (m, 2H); 1,75-1,5 (m, 2H); 1,4 (s, 3H).

La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos de fórmula (I) según la invención. En esta tabla:

el asterisco « * » indica, en el caso en el que R₁ y R₂ forman juntos un ciclo (heterociclo o cicloalquilo), el carbono de unión de dicho ciclo al carbono adyacente de la unión acetilénica,

Me y Et representan respectivamente los grupos metilo y etilo,

en la columna « sal », « - » representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « HCl » representa un compuesto en forma de hidrocloreuro,

la columna PF indica el punto de fusión, en °C, del compuesto, y

- 5 en la columna CL/SM, se indican sucesivamente, el método analítico de cromatografía de líquidos de alta resolución utilizado (A, B o C) y detallado a continuación, el tiempo de retención del compuesto expresado en minutos y el pico MH^+ identificado por espectrometría de masas.

Método A :

Columna: Kromasil, 50x2,1 mm, 3,5 μm

Disolvente A: $H_2O/ACN/TFA$ (1.000/30/0,5); disolvente B : ACN/TFA (1.000/0,5); caudal = 0,5 mL/mn

- 10 Gradiente: 100/0 (0 min) a 0/100 (12 min) a 0/100 (15 min)

Detección: 220 nM

Ionización ESI+

Método B :

Columna: Gemini, 50x3 mm, 3 μm

- 15 Disolvente A: $H_2O + 0,1\% HCO_2H$ disolvente B : $ACN + 0,1\% HCO_2H$ caudal = 1 mL/mn Gradiente : 95/5 (0 min) a 0/100 (5,5 min) a 0/100 (7,5 min)

Detección: 220 nM

Ionización: ESI+

Método C :

- 20 Columna: Kromasil, 50x2,1 mm, 3,5 μm

Disolvente A: $CH_3CO_2NH_4$ 5 mM; disolvente B : ACN ; caudal = 0,5 mL/min Gradiente : 100/0 (0 min) a 0/100 (13 min) a 0/100 (16 min)

Detección: 220 nM

Ionización: ESI+

- 25 en la columna CL quiral, se indican sucesivamente para los compuestos ópticamente puros (pureza enantiomérica > 95%), el método analítico de cromatografía líquida de alta resolución utilizado (D o E) y detallado a continuación y el tiempo de retención del compuesto expresado en minutos.

. método D :

Columna: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm, 5 μm

- 30 Disolvente A: 2-propanol/TFA (1.000/1); disolvente B : heptano/2-propanol (1000/30) Isocrática : 50% A + 50% B

Caudal: 0,8 mL/mn

Detección: 220 nM

. método E :

Columna: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm, 5 μm

- 35 Disolvente A: 2-propanol/TFA (1.000/1); disolvente B : heptano/2-propanol (1000/30) Isocrática : 20% A + 80% B

Caudal: 0,8 mL/mn

Detección: 220 nM

- en la columna quiralidad, « / » representa un compuesto aquiral, ($\pm$) representa un compuesto en forma de mezcla racémica, (-) representa un compuesto en forma del enantiómero levógiro ópticamente puro (pureza enantiomérica >

95%) y (+) representa un compuesto en forma del enantiómero dextrógiro ópticamente puro (pureza enantiomérica > 95%). En el caso de un compuesto ópticamente puro, el valor del poder rotatorio medido a 20°C se indica entre paréntesis, la concentración c del compuesto y el disolvente utilizado.

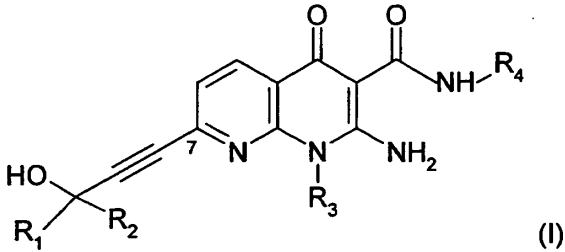
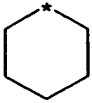
- 5 Para obtener los enantiómeros ópticamente puros, la mezcla racémica correspondiente se somete a una cromatografía preparativa en fase estacionaria quiral (columna Chiralpak AD-H, 250x21 mm, 5 mm) utilizando como fase móvil :

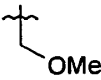
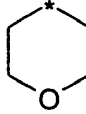
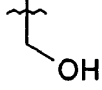
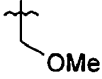
bien CO₂/2-propanol(70%/30%), con un caudal de 60 mL/mn bajo una presión de 100 bares

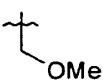
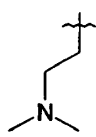
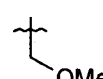
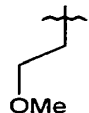
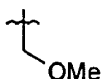
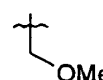
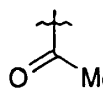
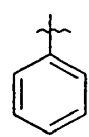
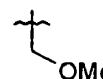
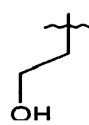
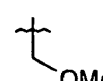
bien una mezcla isohexano/etanol(70/30) con 0,3% de TFA y un caudal de 120 mL/min

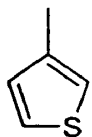
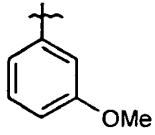
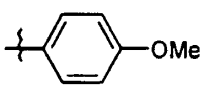
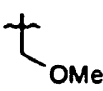
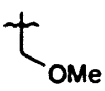
- 10 Después de eluir y de evaporar, se aísla cada enantiómero cuya pureza química y pureza enantiomérica se determinan mediante los métodos analíticos conocidos por el experto en la técnica.

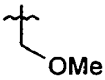
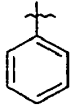
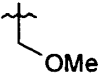
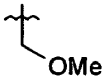
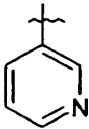
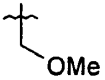
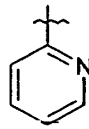
Tabla 1

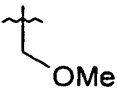
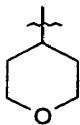
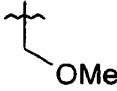
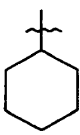
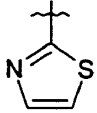
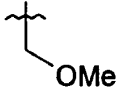
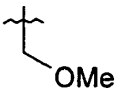
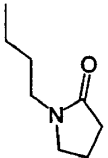
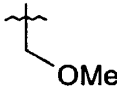
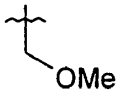
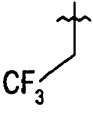
									
N°	R1	R2	R3	R4	Sal	CL/SM	CL quiral	PF	Quiralidad
1	H	H	Et	Me	-	B 5,0 301	-	278	/
2	Me	Me	Me	Me	-	C 6,3 329	-	256	/
3			Et	Me	-	C 6,8 355	-	277- 279	(±)
4	H	Me	Et	Me	-	B 5,4 315	-	230	(±)
5	Me	Et	Et	Me	-	B 6,1 343	-	250	(±)
6			Et	Me	-	B 4,1 369	-	272	/

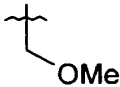
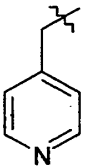
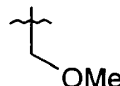
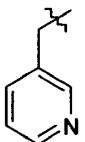
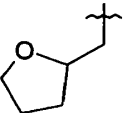
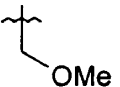
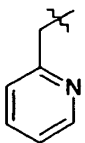
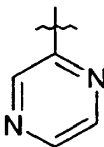
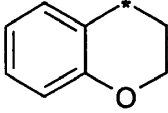
7			Et	Me	-	B 5,2 357	-	256	(±)
8	Me		Et	Me	-	B 5,5 359	-	211	(±)
9			Et	Me	-	C 5,9 371	-	275	/
10	H		Et	Me	-	C 7,7 369	-	253	(±)
11	H		Et	Me	-	B 5,8 341	-	245	(±)
12			Et	Me	-	C 6,45 341	-	218	/
13	Me		Et	Me	-	B 4,6 345	-	207	(±)
14			Et	Me	-	B 3,5 389	-	199	/

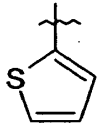
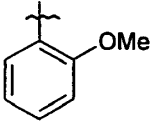
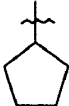
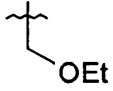
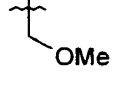
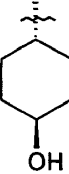
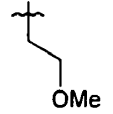
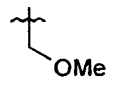
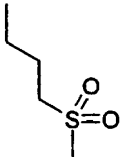
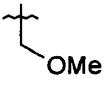
15	Me			Me	-	B 3,03 402	-	159	(±)
16	Me			Me	-	C 6,3 389	-	159	(±)
17	Me			Me	-	C 6,7 385	-	170	(±)
18	Me		Me	Me	-	C 5,7 345	-	218- 219	(±)
19	Me		Et	Me	-	B 3,7 357	-	226	(±)
20	Me		Et	Me	-	C 7,6 391	-	234	(±)
21	Me			Me	-	C 5,5 375	-	230	(±)
22	Me		Et	MeO	-	B 5,2 375	-	172	(±)

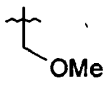
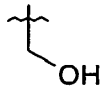
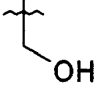
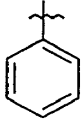
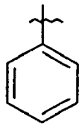
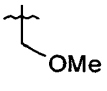
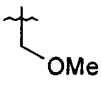
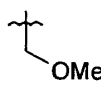
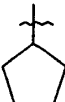
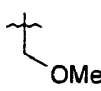
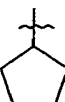
23	Me		Et	Me	-	C 7,3 397	-	204	(±)
24	Me		Et	Me	-	C 7,6 421	-	223	(±)
25	Me		Et	Me	-	B11,6 421	-	223,5	(±)
26	Me			Me	-	C 6,3 403	-	140,5	(±)
27	Me			Me	-	C 7,05 399	-	180	(±)
28	Me			Me	-	C 5,9 371	-	175,5	(±)
29	Me			Me	-	C 6,1 373	-	159,5	(±)

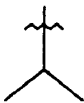
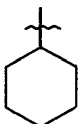
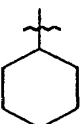
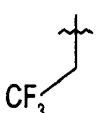
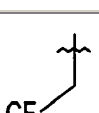
30	Me			Me	-	C 6,7 387	-	195	(±)
31	Me	Me		Me	-	C 6,45 373	-	183	/
32			Et	Me	-	C 7,2 421	-	226	(±)
33	Me			Me	-	C 6,1 385	-	169- 170	(±)
34	Me		Et	Me	HCl	C 5,8 392	-	150- 155	(±)
35	Me		Et	H		C 5,0 345	-	214	(±)
36	Me		Et	Me	HCl	C 6,1 429	-	292- 293	(±)

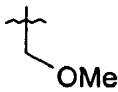
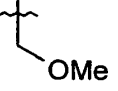
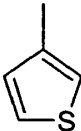
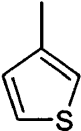
37	Me			Me	-	B 5,4 415	-	301	(±)
38	Me			Me	-	C 6,9 413	-	284	(±)
39	Me		Et	Me	-	C 6,5 398	-	220,4	(±)
40	Et		Et	Me	-	B5.8 373	-	181,5	(±)
41	Me			Me	-	C 5,9 456	-	181	(±)
42	Me			Me	-	B6.14 373	-	175	(±)
43	Me			Me	-	C 6,8 413	-	222,5	(±)

44	Me			Me	HCl	B4.7 422	-	232	(±)
45	Me			Me	HCl	C 6,0 422	-	>180	(±)
46	Me	Me		Me	-	C 6,3 385	-	221	(±)
47	Me			Me	-	B5.8 422	-	169	(±)
48	Me		Et	Me	-	C 5,4 393	-	271	(±)
49			Et	Me	-	C 7,2 419	-	246,5	(±)
50	Me		Et	Me	-	C 6,5 385	-	208	(±)

51	Me		Et	Me	-	C 7,2 397	-	207,5	(±)
52	Me		Et	Me	-	C 7,45 421	-	223	(±)
53	Me			Me	-	C 6,0 385	-	210,5	(±)
54	Me		Et	Me	-	C 6,6 373	-	190	(±)
55	Me			Me	-	C 5,6 429	-	236,5	(±)
56	Me		Et	Me	-	B6.0 373	-	-	(±)
57	Me			Me	-	C 6,0 451	-	194	(±)
58	Me			Me	-	A6.6 385	D 5,6	-	(±) $[\alpha]_D = -7,2^\circ$ (c=0,98; MeOH)

59	Me			Me	-	A6.8 385	D 6,7	-	(+) $[\alpha]_D = +6,1^\circ$ (c = 0,99; DMSO)
60	Me		Et	Me	-	A4.8 345	D 12,1	-	(+) $[\alpha]_D = +5,1^\circ$ (c=1; DMSO)
61	Me		Et	Me	-	A4.8 345	D 9,1	-	(-) $[\alpha]_D = -4,2^\circ$ (c=0,90; DMSO)
62	Me		Et	Me	-	A7.6 391	E 13,7	-	(-) $[\alpha]_D = -6,4^\circ$ (c=0,1 ; DMSO)
63	Me		Et	Me	-	A7.6 391	E 24,7	-	(+) $[\alpha]_D = +6,7^\circ$ (c=1; DMSO)
64	Me			Me	-	A6.1 403	E 14,1	-	(-) $[\alpha]_D = -5,0^\circ$ (c=1; DMSO)
65	Me			Me	-	A6.1 403	E 18,2	-	(+) $[\alpha]_D = +4,9^\circ$ (c=1; DMSO)
66	Me			Me	-	A7.0 399	E 11,1	-	(-) $[\alpha]_D = -3,6^\circ$ (c = 0,27; DMSO)
67	Me			Me	-	A7.0 399	E 15,6	-	(+) $[\alpha]_D = +4,9^\circ$ (c=1; DMSO)

68	Me			Me	-	A6.3 373	E 30,9	-	(-) $[\alpha]_D = -4,2^\circ$ (c=0,63; DMSO)
69	Me			Me	-	A6.3 373	E 12,3	-	(+) $[\alpha]_D = +5,3^\circ$ (c=0,81;
70	Me			Me	-	A7.4 413	E 12,2	-	DMSO) (-) $[\alpha]_D = -4,3^\circ$ (c=0,85; DMSO)
71	Me			Me	-	A7.4 413	E 19,3	-	(+) $[\alpha]_D = +2,5^\circ$ (c = 0,99; DMSO)
72	Me		Et	Me	-	C 6,1 359	E 5,4	-	(-) $[\alpha]_D = -5,1^\circ$ (c=1; MeOH)
73	Me		Et	Me	-	C 6,1 359	E 6,7	-	(+) $[\alpha]_D = +5,4^\circ$ (c=1, MeOH)
74	Me			Me	-	A 6,4 373	E 12,0	-	(-) $[\alpha]_D = -4,3^\circ$ (c = 0,85; DMSO)
75	Me			Me	-	A 6,35 373	E 31,1	-	(+) $[\alpha]_D = +2,9^\circ$ (c=0,98; DMSO)
76	Me			Me	-	A 6,5 413	E 11,2	-	(-) $[\alpha]_D = -2,4^\circ$ (c=1; DMSO)
77	Me			Me	-	A 6,5 413	E 31,5	-	(+) $[\alpha]_D = +2,6^\circ$ (c=1,01; DMSO)

78	Et		Et	Me	-	A6.5 373	E 12,4	-	(+) $[\alpha]_D^{+6,5^\circ}$ (c=1,01; DMSO)
79	Et		Et	Me	-	A6.4 373	E 21,0	-	(-) $[\alpha]_D^{-8,7^\circ}$ (c = 0,90; DMSO)
80	Me		Et	Me	-	A7.25 397	E 15,5	-	(+) $[\alpha]_D^{+1,9^\circ}$ (c = 0,40; DMSO)
81	Me		Et	Me	-	A7.3 397	E 25,9	-	(-) $[\alpha]_D^{-1,8^\circ}$ (c=1; DMSO)

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto inhibidor de la enzima VEGFR-3.

Medida de la actividad tirosina quinasa de VEGFR-3 por ELISA

- 5 La actividad enzimática de VEGFR-3 se evalúa en un ensayo ELISA por la medida de la intensidad de fosforilación del sustrato poli Glu-Tyr. El efecto de los productos se cuantifica por la concentración que disminuye la actividad total de la enzima un 50% (CI50). Para la determinación de las CI50, el producto se diluye en DMSO con un intervalo de concentración que se escalona de 3 a 1.000 nM. La víspera de la manipulación, se depositan 125 µl del sustrato poli Glu-Tyr (250 µg/ml en PBS 1x sin Ca^{2+} ni Mg^{2+} ni bicarbonato de sodio) en cada pocillo de una placa ELISA (por ejemplo, una placa ELISA del kit SIGMA Protein Tyrosine Kinase Assay, Ref. PTK-101). La placa se recubre con un adhesivo y se incuba una noche a 37°C. Al día siguiente, los pocillos se vacían dándoles la vuelta, se lavan mediante la adición de 300 µl de disolución tampón (PBS + 0,05% Tween 20) y se secan por una nueva incubación de la placa durante 2h a 37°C. Se deposita una mezcla de reacción de 90 µl sobre cada pocillo. Esta mezcla contiene el tampón quinasa 1X con 30 µM de ATP e inhibidor a la concentración deseada. A continuación, se añaden 20 µl de VEGFR-3-TK (Cell signaling, Ref. 7790), previamente diluidos en el tampón quinasa sin ATP (con la excepción de los pocillos control negativo a los que se volverán a añadir 20 µl de tampón sin enzima). Las placas se incuban con agitación suave a temperatura ambiente durante 30 min. Después de 3 lavados con la disolución tampón (300µl / pocillo por lavado), se añaden 100 µl de anticuerpo anti-Fosfo tirosina-HRP (1 / 30.000) a cada pocillo y las placas se incuban de nuevo durante 30 min a temperatura ambiente con agitación suave. Después de 3 lavados en disolución tampón (300µl / pocillo por lavado), la fosforilación del sustrato se revela mediante la adición de 100 µl por pocillo del sustrato OPD, 1 pastilla OPD y 1 pastilla de urea en 20 ml de agua (preparación extemporánea y en ausencia de luz). Después de incubar 7 minutos a temperatura ambiente y en ausencia de luz la reacción se para mediante la adición de 100 µl de H_2SO_4 a 1,25 M (2,5N) por pocillo y se lee la absorbancia a 492 nm. La actividad total se evalúa por la diferencia de densidad óptica obtenida en las muestras incubadas en presencia (estimuladas) y en ausencia (no estimuladas) de VEGFR-3.

Los compuestos según la invención presentan CI50 inferiores a 10 µM, para la mayoría inferiores a 1 µM. A título de ejemplos, las CI50 de algunos compuestos de la tabla 1 se indican en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2

N° del compuesto (tabla 1)	CI50 (nM)
2	23
3	46
11	37
12	21
16	257
24	6
37	34
46	40
47	65
60	43
62	14
70	5
72	23
80	2
81	38

5 Parece, por lo tanto, que los compuestos según la invención tienen una actividad inhibidora de la enzima VEGFR-3 ; pueden utilizarse, por lo tanto, para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos inhibidores de VEGFR-3.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto los medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido o una base aceptable farmacéuticamente, o también un hidrato o un solvato así como un enantiómero o un diastereoisómero incluida su mezcla del compuesto de fórmula (I).

10 Otro aspecto de la invención comprende una asociación entre al menos un compuesto según la invención y al menos un agente de quimioterapia.

En efecto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos o mezclados con al menos un agente de quimioterapia que puede elegirse entre :

los agentes alquilantes,

15 los agentes intercalantes,

los agentes antimicrotúbulos,

los agentes antimitóticos,

- los agentes antimetabolitos,
los agentes antiproliferativos,
los agentes antibióticos,
los agentes inmunomoduladores,
5 los agentes antiinflamatorios,
los inhibidores de quinasas,
los agentes antiangiogénicos,
los agentes antivascuales,
las hormonas estrógenas y andrógenas,
10 y los profármacos de los agentes o derivados mencionados anteriormente.
- Es posible igualmente combinar los compuestos según la invención con un tratamiento con radiaciones.
- Las combinaciones de los compuestos de la invención con los agentes de quimioterapia citados anteriormente y/o las radiaciones son otro objeto de la presente invención.
- 15 Los agentes de quimioterapia citados anteriormente y/o las radiaciones pueden administrarse simultáneamente, separadamente o secuencialmente. El médico adaptará el tratamiento en función de la enfermedad a tratar.
- Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento y/o la prevención :
- 20 de los cánceres y de sus metástasis, tales como : glioblastomas, mielomas múltiples, síndromes mielodisplásicos, sarcomas de Kaposi, angiosarcomas cutáneos, tumores sólidos, linfomas, melanomas, cánceres de mama, cánceres colorrectales, cánceres de pulmón incluidos los cánceres de células no pequeñas, cánceres de páncreas, cánceres de la próstata, cánceres renales, cánceres de la cabeza y del cuello, cáncer de hígado, cánceres de ovarios, cánceres del aparato respiratorio y torácico, otros tumores que expresan VEGFR-3 o que implican un proceso de angiogénesis o de linfangiogénesis,
- 25 de las enfermedades proliferativas no oncológicas y de las angiogénesis patológicas asociadas a VEGFR-3, tales como : artrosis, restenosis, psoriasis, hemangiomas, limfangiomas, glaucomas, glomerulonefritis, nefropatías diabéticas, nefrosclerosis, síndromes microangiopáticos trombóticos, cirrosis del hígado, aterosclerosis, rechazos de transplante de órganos, de las enfermedades oculares que implican procesos de angiogénesis o de linfangiogénesis tales como la retinopatía diabética o la degeneración macular,
- o también en el tratamiento y la prevención de la inflamación (crónica o no), de la infección por microorganismos y de las enfermedades auto-inmunes, tal como la poliartritis reumatoide,
- 30 o también en el tratamiento de enfermedades raras tales como la linfangioleiomiomatosis.
- Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.
- En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para el tratamiento o la prevención de los trastornos o enfermedades anteriores.
- 40 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.
- 45

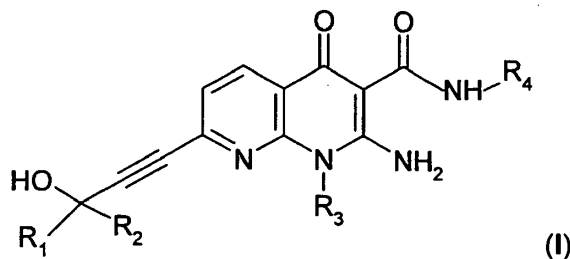
A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

- 5 La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere a un método de tratamiento de las patologías anteriormente indicadas que comprende la administración a un paciente de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

1 Compuesto que responde a la fórmula (I)



en la que:

5 R₁ y R₂

(1) representan independientemente el uno del otro:

. bien un átomo de hidrógeno,

10 . bien un grupo alquilo de C1-C7, un grupo -CO-alquilo de C1-C7 o un grupo cicloalquilo de C3-C8, en los que dichos grupos alquilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo y alcoxi,

. bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo en C1-C4, alcoxi de C1-C4, hidroxilo, halógenoalcoxi, halógenoalquilo, -CN, -NRR', en los que R y R' son tales como se definen a continuación,

15 . bien un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente en cualquier posición, comprendido un átomo de nitrógeno de dicho heteroarilo, con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo en C1-C4 y los grupos -NRR' en los que R y R' son tales como se definen a continuación,

(2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

. bien un grupo cicloalquilo de C4-C8 ;

20 . bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S,

y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

R₃ representa :

25 . bien un grupo alquilo de C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo de C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo, alcoxi, -NRR', halógenoalquilo y -SO₂-alquilo(C1-C4), en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;

. bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,

30 . bien un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre ;

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo alcoxi de C1-C4 ;

R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1-C4

35 en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como su mezcla.

2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**R₁ y R₂

(1) representan independientemente el uno del otro:

. bien un átomo de hidrógeno,

5 . bien un grupo alquilo de C1-C7, un grupo -CO-alquilo de C1-C7 o un grupo cicloalquilo de C3-C8, en el que dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxí y alcoxi,

. bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos alcoxi de C1-C4,

10 . bien un grupo heteroarilo,

(2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

. bien un grupo cicloalquilo de C4-C8 ;

. bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S,

15 y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

R₃ representa :. bien un grupo alquilo de C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo de C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxí, alcoxi, -NRR', -halógenoalquilo y -SO₂-alquilo(C1-C4), en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;20 . bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N y O, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,25 . bien un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 0 ó 1 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos de nitrógeno ;R₄ representa un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo alcoxi de C1-C4 ;R y R' representan cada uno un grupo alquilo de C1-C4 lineal o ramificado.

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como su mezcla.

30 3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**R₁ y R₂

(1) representan independientemente el uno del otro:

. bien un átomo de hidrógeno,

35 . bien un grupo alquilo de C1-C7, un grupo -CO-alquilo de C1-C7 o un grupo cicloalquilo de C3-C8, en el que dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxí y alcoxi,

. bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi de C1-C4,

. bien un grupo heteroarilo,

(2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

40 . bien un grupo cicloalquilo de C4-C8 ;

. bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un heteroátomo de oxígeno,

y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

R₃ representa :

- 5 . bien un grupo alquilo de C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo de C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo, alcoxi, -NRR', -halógenoalquilo y -SO₂-alquilo(C1-C4), en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;
- . bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N, O, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,
- 10 . bien un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 0 ó 1 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos de nitrógeno ;

R₄ representa un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo alcoxi de C1-C4 ;

R y R' representan cada uno un grupo alquilo de C1-C4 lineal o ramificado,

- 15 en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como su mezcla.

4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

R₁ y R₂

(1) representan independientemente el uno del otro:

- . bien un átomo de hidrógeno,
- 20 . bien un grupo alquilo de C1-C7, o un grupo cicloalquilo de C3-C8, en el que dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo y alcoxi,
- . bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi de C1-C4,
- . bien un grupo heteroarilo,

(2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo de C4-C8 ;

25 R₃ representa:

- . bien un grupo alquilo de C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo de C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo, alcoxi, halógenoalquilo y -SO₂-alquilo(C1-C4) ;
- 30 . bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N, O, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,
- . bien un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 0 ó 1 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos de nitrógeno ;

R₄ representa un grupo alquilo de C1-C4 ;

35 R y R' representan cada uno un grupo alquilo de C1-C4 lineal o ramificado ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como su mezcla.

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ y R₂

(1) representan independientemente el uno del otro:

- 40 . bien un átomo de hidrógeno,

. bien un grupo alquilo de C1-C7, un grupo -CO-alquilo de C1-C7 o un grupo cicloalquilo de C3-C8, en el que dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo y alcoxi,

. bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi de C1-C4,

5 . bien un grupo heteroarilo,

(2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

. bien un grupo cicloalquilo de C4-C8 ;

. bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S,

10 y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como su mezcla.

6. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R₃ representa :

15 . bien un grupo alquilo de C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo de C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo, alcoxi, -NRR', y halógenoalquilo, en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;

20 . bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N y O, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,

. bien un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 0 ó 1 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos de nitrógeno ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como su mezcla.

25 7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R₄ representa un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo alcoxi de C1-C4 ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como su mezcla.

30 8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R y R' representan cada uno un grupo alquilo de C1-C4 lineal o ramificado,

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como su mezcla.

9. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre:

■ 2-amino-1-etil-7-(3-hidroxibut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

35 ■ (±)-2-amino-1-etil-7-[(1-hidroxibut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

■ (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxibut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

■ (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxibut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

■ (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxibut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

■ (±)-2-amino-7-(3-ciclopentil-3-hidroxiprop-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

40 ■ (±)-2-amino-7-(3-ciclopentil-3-hidroxiprop-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

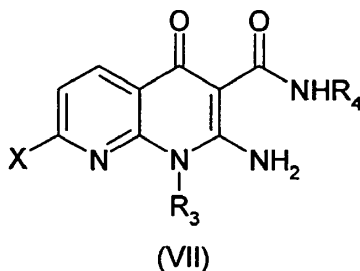
■ 2-amino-1-etil-7-[(1-hidroxibut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

■ (±)-2-amino-7-(3,4-dihidroxibut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

- 2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-4-metoksi-3-(metoximetil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxi-4-metoksi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 5 ■ (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(3-tienil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(3-metoxifenil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 10 ■ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoksi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3-hidroxi-4-metoksi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoksi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-isopropil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 15 ■ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoksi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-isobutil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 2-amino-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoksi-3-fenilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 20 ■ (±)-2-amino-1-(tetrahidropiran-4-il)-7-(3-hidroxi-4-metoksi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-ciclohexil-7-(3-hidroxi-4-metoksi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(1,3-tiazol-2-il)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 25 ■ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoksi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoksi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 30 ■ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoksi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoksi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 35 ■ (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-pirazin-2-ilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-ciclopropil-3-hidroxi-4-metoxibut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(2-tienil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 40 ■ (±)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(4-etoksi-3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

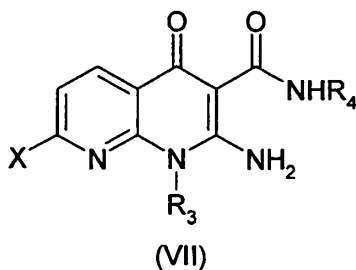
- (±)-2-amino-1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 5 ■ (±)-2-amino-1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 10 ■ (-)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 15 ■ (+)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 20 ■ (-)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-isopropil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-isopropil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 25 ■ (-)-2-amino-1-ciclohexil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-1-ciclohexil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 30 ■ (-)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 35 ■ (-)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 40 ■ (+)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(3-tienil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(3-tienil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

10. Compuesto de fórmula (VII)



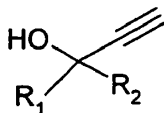
en la que X es un átomo de halógeno y R_3 y R_4 son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

5 11. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VII) :



en la que X es un átomo de halógeno y R_3 y R_4 son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores

10 con un compuesto de fórmula (VIII)



en la que R_1 y R_2 son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

15 12. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal de adición de este compuesto a un ácido aceptable farmacéuticamente, o, también un enantiómero, un diastereoisómero o su mezcla del compuesto de fórmula (I).

13. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal aceptable farmacéuticamente o un enantiómero, un diastereoisómero, su mezcla de este compuesto, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

20 14. Asociación de al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 con al menos un agente de quimioterapia elegido entre :

- los agentes alquilantes,
- los agentes intercalantes,
- los agentes antimicrotúbulos,
- los agentes antimitóticos,
- los agentes antimetabolitos,
- los agentes antiproliferativos,
- los agentes antibióticos,

- los agentes inmunomoduladores,
- los agentes antiinflamatorios,
- los inhibidores de quinasas,
- los agentes antiangiogénicos,
- los agentes antivascuales,
- las hormonas estrógenas y andrógenas.

5

15. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su utilización para el tratamiento y/o la prevención de cánceres y de sus metástasis.

10

16. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 15 para su utilización para el tratamiento y/o a la prevención de glioblastomas, mielomas múltiples, síndromes mielodisplásicos, sarcomas de Kaposi, angiosarcomas cutáneos, tumores sólidos, linfomas, melanomas, cánceres de mama, cánceres colorrectales, cánceres de pulmón incluidos los cánceres de células no pequeñas, cánceres de páncreas, cánceres de la próstata, cánceres renales, cánceres de la cabeza y del cuello, cáncer de hígado, cánceres de ovarios, cánceres del aparato respiratorio y torácico, otros tumores que expresan VEGFR-3 o que implican un proceso de angiogénesis o de linfangiogénesis.

15

17. Compuesto de fórmula (I) para su utilización para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de enfermedades elegidas entre artrosis, restenosis, psoriasis, hemangiomas, linfangiomas, glaucomas, glomerulonefritis, nefropatías diabéticas, nefrosclerosis, síndromas microangiopáticos trombóticos, cirrosis de hígado, aterosclerosis, rechazos de injerto de órganos, enfermedades del ojo que implican un proceso de angiogénesis o de linfangiogénesis.

20

18. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de la inflamación crónica o no, de la infección por microorganismos y de las enfermedades auto-inmunes, tal como la poliartritis reumatoide.

25

19. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su utilización para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades raras tales como la linfangioleiomiomatosis.