



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 629**

51 Int. Cl.:
C07D 401/02 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 403/02 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08826271 .2**
96 Fecha de presentación : **11.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2158194**
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 04193**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.10.2011

73

Titular/es: **SANOFI**
174, Avenue de France
75013 Paris, FR

72

Inventor/es: **Alam, Antoine;**
Bono, Françoise;
Duclos, Olivier y
Mc Cort, Gary

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 366 629 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).

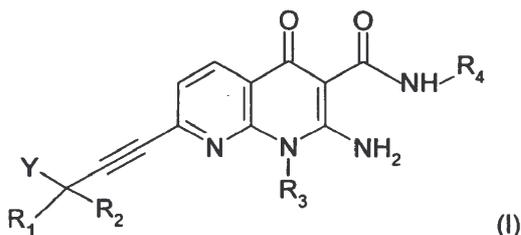
DESCRIPCIÓN

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 Los compuestos para el tratamiento el cáncer, que actúan sobre VEGFR y especialmente sobre VEGFR-3, se describen en el documento WO 2005/118 587.

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



en la que:

- 10 R₁ y R₂ representan independientemente el uno del otro:
- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo de C1-C7 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi,
- R₃ representa un grupo alquilo de C1-C7 ;
- R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1-C4 ;
- 15 Y representa un grupo alcoxi de C1-C4, un grupo -NRR', -O(CH₂)_n-C(O)-NRR' en los que R y R' son tales como se definen a continuación y n es un número entero igual a 1 ó 2 ;
- R'' representa un grupo alquilo de C1-C4 ; y
- R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo -CO-alquilo de C1-C4 o un grupo -COOR'', en el que R'' es tal como se ha definido anteriormente.
- 20 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.
- 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.
- 25 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.
- 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
- 30 forman parte igualmente de la invención.
- En el marco de la presente invención, y salvo mención diferente en el texto, se entiende por:
- un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado que comprende de 1 a 7 átomos de carbono (ventajosamente, de 1 a 4 átomos de carbono). A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terbutilo, pentilo, hexilo, heptilo, etc ;
- 35
- un grupo alcoxi : un grupo -O-alquilo, en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
 - un átomo de halógeno: flúor, cloro, bromo o yodo.

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que Y representa un grupo alcoxi de C1-C4.

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un segundo subgrupo de compuestos para los que Y representa un grupo $-NRR'$, en el que R y R' son tales como se definen a continuación.

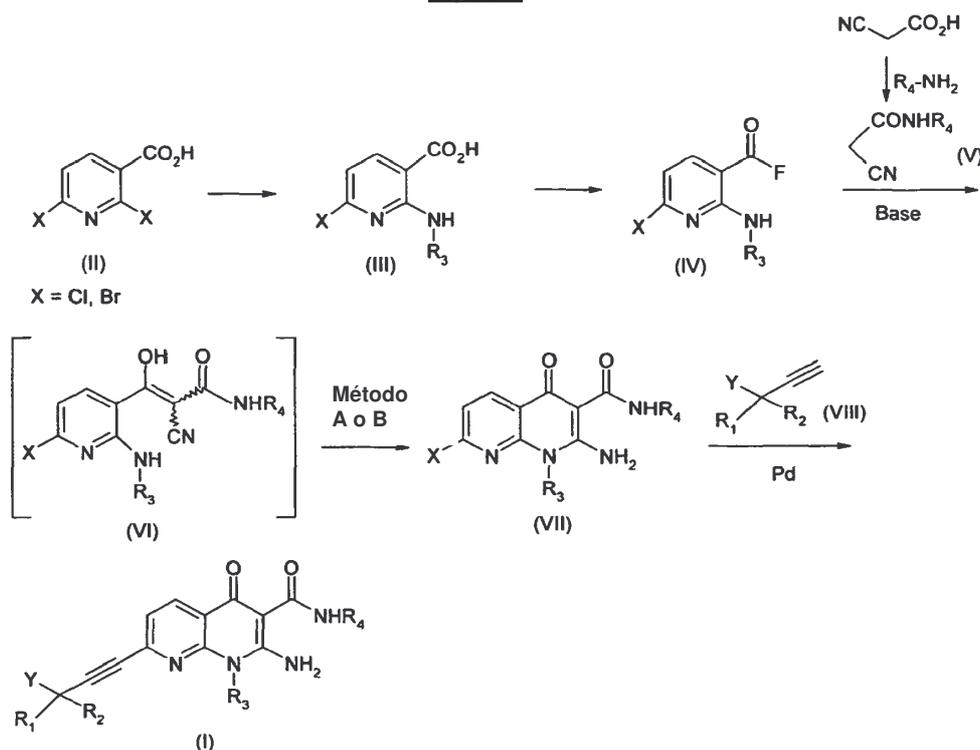
Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un tercer subgrupo de compuestos para los que Y representa $-O(CH_2)_n-C(O)-NRR'$ en el que R y R' son tales como se definen a continuación y n es un número entero igual a 1 ó 2.

Entre los compuestos objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes :

- {3-[7-amino-8-etil-6-(metilcarbamoil)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]prop-2-in-1-il}carbamato de metilo
- hidrocloreuro de 2-amino-7-(3-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 10 ■ (\pm) -2-amino-7-(3,4-dimetoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 2-amino-7-[3-(2-amino-2-oxoetoxi)-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-metoxiprop-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

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

Figura 1



20 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-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 $20^\circ C$ y $150^\circ C$, 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.

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]piridona de fórmula (VII) (método B).

5 Las N-alquilcianoacetamidas 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 R₄-NH₂ (en la que R₄ es tal como se ha definido anteriormente respecto a los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención).

10 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 R₁R₂CH(Y)CCH de fórmula (VIII) en el que R₁, R₂ e Y son tales como se han definido para los compuestos 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 PdCl₂(PPh₃)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.

15 Si es necesario durante las etapas de reacción presentadas en el esquema 1, determinadas funciones reactivas situadas sobre los grupos Y, R₁, R₂ y R₃ pueden protegerse temporalmente con grupos protectores conocidos por el experto en la técnica tales como los descritos en « Protective Groups in Organic Synthesis », Green et al., 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

20 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.

25 Se describen igualmente los compuestos de fórmula (VII) definidos en la figura 1. Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

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.

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

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

35 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

40 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 %.

1.3: N-metilcianoacetamida

45 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 cloroformato 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**

5 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

15 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 B (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**

20 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 %.

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

1.7 : Preparación de (±)-3,4-dimetoxi-3-metilbut-1-in-1-ilo

30 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/NH₄Cl_{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 finalmente el (±)-1-metoxi-2-metil-3-butin-2-ol en forma de un aceite marrón de 38 g (rendimiento bruto cuantitativo) que se utiliza sin purificación posterior en la etapa siguiente.

35 A una disolución de 2 g de (±)-1-metoxi-2-metil-3-butin-2-ol (17,52 mmoles) en 6 ml de tetrahidrofurano enfriada con un baño de hielo, se añaden 17,5 ml de la disolución de terc-butilato de potasio 1,0 M en tetrahidrofurano (Aldrich ; 17,52 mmoles). Se agita 30 minutos a temperatura ambiente y se añaden 0,55 ml de yoduro de metilo (35,04 mmoles). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se diluye con éter y agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío limitado. Se obtienen 2,4 g del producto esperado en forma de un aceite amarillo que contiene éter y tetrahidrofurano residuales. El (±)-3,4-dimetoxi-3-metilbut-1-in-1-ilo obtenido se aplica en la etapa siguiente sin purificación posterior.

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

40 En un tubo para microondas de 80 ml, se pone una suspensión de 1,5 g (5,34 mmoles) de 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxamida en 30 ml de una mezcla DMF/Et₃N (V/V; 2/1). Se hace burbujear argón en esta suspensión durante 10 minutos y se añaden sucesivamente 1,37 g de (±)-3,4-dimetoxi-3-metilbut-1-in-1-ilo (10,69 mmoles), 0,101 g de Cul (0,53 mmoles) y 0,187 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro (0,27 mmoles).

45 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 resto se recoge con 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 columna de sílice (deposición sólida; elución con un gradiente diclorometano : metanol, 100 : 0 a 98 : 2). Se obtienen 1,37 g del producto esperado en forma de polvo gris claro.

Punto de fusión = 185-187°C. MH^+ = 373. Rendimiento = 69 %.

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); 7,4 (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).

10 ■ **Ejemplo 2 : {3-[7-amino-8-etil-6-(metilcarbamoil)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]-prop-2-in-1-il}carbamato de metilo (compuesto n°2)**

2.1 : (prop-2-in-1-il)carbamato de metilo

15 Una disolución de 1,3 ml de propargilamina (18,95 mmoles, Aldrich) en 19 ml de dioxano se enfría a 0°C y se añaden 19 ml de una disolución acuosa saturada en NaHCO₃. Se agita 30 minutos a 0°C y se añaden 1,83 ml de clorofornato de metilo (23,68 mmoles). Se agita la mezcla de reacción durante la noche dejando que la temperatura suba progresivamente a la ambiente. Se extrae 4 veces con éter y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. Se obtienen 1,93 g del producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 90%) que se utiliza sin purificación posterior.

20 **2.2 : {3-[7-amino-8-etil-6-(metilcarbamoil)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]-prop-2-in-1-il}carbamato de metilo**

25 En un tubo para microondas de 10 ml, se pone una suspensión de 0,8 g (2,85 mmoles) de 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxamida en 22 ml de una mezcla DMF/Et₃N (V/V ; 2,2/1). Se hace burbujear argón en esta suspensión durante 10 minutos y se añaden sucesivamente 0,98 g de (prop-2-in-1-il)carbamato de metilo (8,66 mmoles), 0,076 g de CuI (0,40 mmoles) y 0,139 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro (0,20 mmoles).

30 Se pone el tubo sellado en el horno microondas (aparato CEM, modelo Discover) y la mezcla se calienta bajo presión a 90°C durante 15 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 NaHCO_{3ac} y NaCl_{ac} saturados. Se separa el insoluble que se tritura en metanol, tetrahidrofurano y éter. Se obtienen 0,284 g de un sólido que se purifica mediante cromatografía en columna de sílice (deposición sólida después de solubilizar en una mezcla tetrahidrofurano/metanol y de elución con un gradiente diclorometano : metanol, 100: 0 a 98: 2). Se obtienen 0,095 g del producto esperado en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión = 255°C. MH^+ = 357. Rendimiento = 9.3 %.

35 RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,70 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 8,40 (d, 1H); 8,00 (s, 1H ensanchado); 7,75 (t, 1H, ensanchado,); 7,40 (d, 1H); 4,40 (q, 2H); 4,10 (d, 2H); 3,55 (s, 3H); 2,80 (d, 3H); 1,20 (t, 3H).

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

40 En un tubo para microondas de 10 ml, se pone una suspensión de 0,84 g (3,0 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/Et₃N (V/V ; 7/3). Se hace burbujear argón en esta suspensión durante 10 minutos y se añaden sucesivamente 0,50 g de 2-metilbut-3-in-2-amina (6,0 mmoles), 0,089 g de CuI (0,47 mmoles) y 0,149 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro (0,21 mmoles).

45 Se pone el tubo sellado en el horno microondas (aparato CEM, modelo Discover) y la mezcla se calienta bajo presión a 90°C durante 15 minutos (P = 50 W) y 25 minutos a 100°C. Después de volver a temperatura ambiente, 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 aceitoso obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de sílice (elución con un gradiente diclorometano : metanol, 100 : 0 a 97: 3). Se obtienen 0,151 g (0,46 mmoles) del producto esperado que se ponen en disolución en 3 ml de acetato de etilo y se añaden 0,13 ml (0,52 mmoles) de una disolución de dioxano clorhídrico 4N. Después de filtrar y de secar en la estufa, se obtienen 0,134 mg de producto esperado en forma de un sólido amarillo.

50 Punto de fusión = 293°C. MH^+ = 310. Rendimiento = 12 %.

RMN 1H (DMSO-d6, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, muy ensanchado), 11,00 (q, 1H, ensanchado), 8,40 (d, 1H), 8,10 (s, < 1H, ensanchado), 7,45 (d, 1H), 4,40 (q, 2H), 3,50 (dd, 2H), 3,35 (s, 6H), 2,85 (d, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,20 (t, 3H).

5 **Ejemplo 4: 2-amino-7-[3-(2-amino-2-oxoetoxi)-3-metilbut-1-in-1-il]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°6)**

4.1: [(1,1-dimetilprop-2-in-1-il)oxi]acetato de etilo

Una disolución de 0,87 g (10,32 mmoles) de 2-metilbut-3-in-2-ol en 20 ml de THF anhidro se enfría a 0-5°C con un baño de hielo y se añaden 10,32 ml (10,32 mmoles) de t-butolato de potasio 1,0 M en THF (Aldrich). Se agita 10 minutos en frío y se añaden 1,89 g (11,35 mmoles) de bromoacetato de etilo. Se agita la mezcla de reacción durante 45 minutos a temperatura ambiente y se añaden HClac 0,1N y éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío. Se obtienen 1,45 g del producto esperado en forma de un aceite amarillo que se utiliza sin purificación posterior.

Rendimiento = 83 %.

15 **4.2 : ((3-[7-amino-8-etil-6-(metilcarbamoil)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]-1,1-dimetilprop-2-in-1-il)oxi)acetato de etilo**

Se ponen 1,15 g (4,10 mmoles) de 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxamida y 1,39 g (8,19 mmoles) de [(1,1-dimetilprop-2-in-1-il)oxi]acetato de etilo en una mezcla de 10 ml de dimetilformamida y 10 ml de trietilamina. Se hace burbujear argón durante 15 minutos en la mezcla de reacción y se añaden sucesivamente 0,031 g (0,16 mmoles) de CuI y 0,144 g (0,20 mmoles) de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro. La mezcla de reacción se calienta durante 15 horas a 90 °C. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla agua/hielo. Después de decantar, la goma negra obtenida se solubiliza en acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío. Se obtienen 1,4 g de un aceite marrón que se purifica mediante cromatografía en sílice (elución con un gradiente ciclohexano/acetato de etilo, 30 : 70 a 20 : 80) para proporcionar 0,72 g de producto esperado en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento = 41 %.

4.3 : 2-amino-7-[3-(2-amino-2-oxoetoxi)-3-metilbut-1-in-1-il]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

30 En un tubo sellado de 50 ml, se ponen 0,30 g (0,72 mmoles) de ((3-[7-amino-8-etil-6-(metilcarbamoil)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]-1,1-dimetilprop-2-in-1-il)oxi)acetato de etilo en 30 ml de metanol. Se enfría la disolución con un baño de hielo y se hace burbujear amoníaco gaseoso hasta la saturación. Se calienta durante 8 horas a 80°C y se evapora a sequedad. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de sílice (deposición sólida después de solubilizar en una mezcla tetrahidrofurano/metanol y de eluir con un gradiente diclorometano/metanol, 100 : 0 a 95 : 5) para proporcionar 0,18 g de producto esperado en forma de un sólido blanco.

35 Punto de fusión = 204 °C. MH⁺ = 386. Rendimiento = 64 %.

RMN 1H (DMSO-d6, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,85 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 8,45 (d, 1H); 7,45 (d, 1H) ; 7,20 (d, < 2H, ensanchado), 4,40 (q, 2H), 3,95 (s, 2H); 2,80 (d, 3H); 1,60 (s, 6H), 1,20 (t, 3H).

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

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

	Método A :
Columna :	Gemini, 50x3 mm, 3µm
Disolvente A :	H ₂ O + 0,1% HCO ₂ H; disolvente B: ACN + 0,1% HCO ₂ H; caudal = 1 mL/min
Gradiente:	95/5 (0 min) a 0/100 (5,5 min) a 0/100 (7,5 min)
Detección:	220 nM
Ionización :	ESI+
	Método B :
Columna :	Kromasil, 50x2,1 mm, 3,5 µm
Disolvente A :	CH ₃ CO ₂ NH ₄ 5 mM; disolvente B: ACN; caudal = 0,5 mL/mn
Gradiente:	100/0 (0 min) a 0/100 (13 min) a 0/100 (16 min)
Detección:	220 nM
Ionización :	ESI+

- en la columna quiralidad, « / » representa un compuesto aquiral y (±) representa un compuesto en forma de mezcla racémica.

Tabla

N°	R1	R2	R3	R4	Y	Sal	CL/SM	PF	Quiralidad
1	Me		Et	Me	OMe	-	B6.16 373	185-187	(±)
2	H	H	Et	Me		-	B3.48 358	250	/
3	H	H	Et	Me		-	C 4,94 342	239	/
4	Me	Me	Et	Me	NH ₂	HCl	B4.08 327	293	/
5	H	H	Et	Me	OMe	-	C 6,8 315	233	/
6	Me	Me	Et	Me		-	B3.83 386	204	/

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 Ca²⁺ ni Mg²⁺ 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 2 h a 37°C. Se deposita una mezcla de reacción de 90 µl sobre cada pocillo. Esta mezcla contiene el tampón quinasa 1X con 30µM de ATP y el 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 H₂SO₄ 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.

25 Los compuestos según la invención presentan CI50 inferiores a 10 µM, para la mayoría inferiores a 1 µM. A título de ejemplos, los compuestos nº4 y 5 de la tabla presentan CI50 de 451 nM y 343 nM, respectivamente.

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.

30 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).

35 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,
- los agentes intercalantes,
- 40 • los agentes antimicrotúbulos,
- los agentes antimitóticos,
- los agentes antimetabolitos,
- los agentes antiproliferativos,
- los agentes antibióticos,
- 45 • los agentes inmunomoduladores,
- los agentes antiinflamatorios,
- los inhibidores de quinasas,
- los agentes antiangiogénicos,
- los agentes antivasculares,

- las hormonas estrógenas y andrógenas,

y los profármacos de los agentes o derivados mencionados anteriormente.

Es posible igualmente combinar los compuestos según la invención con un tratamiento con radiaciones.

5 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.

Los agentes de quimioterapia citados anteriormente y/o las radiaciones pueden administrarse simultáneamente, separadamente o secuencialmente. El tratamiento será adaptado por el médico en función de la enfermedad que haya que tratar.

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento y la prevención :

- 10 • de los cánceres y de sus metástasis, tales como : glioblastomas, mielomas múltiples, síndromes mielodisplásicos, sarcomas de Kaposi, 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,
- 15 cánceres de ovarios, cánceres del aparato respiratorio y torácico, angiogénesis tumorales, otros tumores que expresan VEGFR-3 o que implican un proceso de angiogénesis o de linfangiogénesis
- de las enfermedades proliferativas no oncológicas y de las angiogénesis patológicas asociadas a VEGFR-3, tales como : artrosis, restenosis, psoriasis, hemangiomas, glaucomas, glomerulonefritis, nefropatías diabéticas, nefrosclerosis, síndromes microangiopáticos trombóticos, cirrosis del hígado, aterosclerosis, rechazos de trasplante de órganos, de las enfermedades oculares que implican procesos de angiogénesis o de linfangiogénesis tales como la retinopatía diabética o la degeneración macular,
- 20 • 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,
- o también en el tratamiento de enfermedades raras tales como la linfangioleiomiomatosis.

25 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.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el profesional.

30 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.

35 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 usar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

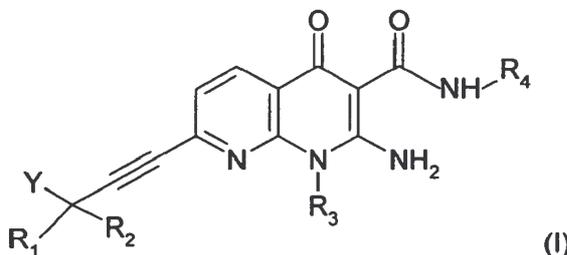
40 A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

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

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente 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

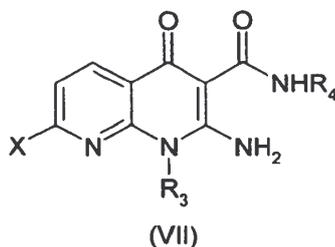
1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



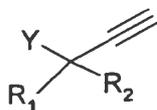
en la que:

- 5 R₁ y R₂ representan independientemente el uno del otro:
- . un átomo de hidrógeno,
 - . un grupo alquilo de C1-C7 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi,
- R₃ representa un grupo alquilo de C1-C7 ;
- R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1-C4 ;
- 10 Y representa un grupo alcoxi de C1-C4, un grupo -NRR', -O(CH₂)_n-C(O)-NRR' en los que R y R' son tales como se definen a continuación y n es un número entero igual a 1 ó 2 ;
- R'' representa un grupo alquilo de C1-C4 ; y
- R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo -CO-alquilo de C1-C4 o un grupo -COOR'', en el que R'' es tal como se ha definido anteriormente,
- 15 en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como un enantiómero o un diastereoisómero incluida su mezcla.
2. Compuestos según la reivindicación 1, para los que Y representa un grupo alcoxi de C1-C4, en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como un enantiómero o un diastereoisómero incluida su mezcla.
- 20 3. Compuestos según la reivindicación 1, para los que Y representa un grupo -NRR', en el que R y R' son tales como en la reivindicación 1, en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como un enantiómero o un diastereoisómero incluida su mezcla.
- 25 4. Compuestos según la reivindicación 1, para los que Y representa un grupo -O(CH₂)_n-C(O)-NRR', en el que R y R' son tales como en la reivindicación 1 y n es un número entero igual a 1 ó 2, en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como un enantiómero o un diastereoisómero incluida su mezcla.
5. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre :
- {3-[7-amino-8-etil-6-(metilcarbamoil)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]prop-2-in-1-il}carbamato de metilo
 - hidrocloreuro de 2-amino-7-(3-amino-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-dimetoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - 2-amino-7-[3-(2-amino-2-oxoetoxi)-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-metoxiprop-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida.
- 30
- 35

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



5 en la que X es un átomo de halógeno y R₃ y R₄ son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores con un compuesto de fórmula (VIII)



en la que Y, R₁ y R₂ son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores

10 7. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 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).

8. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal aceptable farmacéuticamente o también un enantiómero, un diastereoisómero o su mezcla de este compuesto, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

15 9. Asociación de al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 con al menos un agente de quimioterapia elegido entre :

- los agentes alquilantes,
- los agentes intercalantes,
- los agentes antimicrotúbulos,
- 20 • los agentes antimetabólicos,
- los agentes antimetabolitos,
- los agentes antiproliferativos,
- los agentes antibióticos,
- los agentes inmunomoduladores,
- 25 • los agentes antiinflamatorios,
- los inhibidores de quinasas,
- los agentes antiangiogénicos,
- los agentes antivascuales,
- las hormonas estrógenas y andrógenas.

30 10. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de cualquier enfermedad en la que está implicada VEGFR-3.

11. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de los cánceres y de sus metástasis.

- 5 **12.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11 para la preparación de un medicamento destinado al 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.
- 10 **13.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de las enfermedades proliferativas no oncológicas y de las angiogénesis patológicas asociadas a VEGFR-3.
- 15 **14.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de enfermedades tales como : artrosis, restenosis, psoriasis, hemangiomas, linfangiomas, glaucomas, glomerulonefritis, nefropatías diabéticas, nefrosclerosis, síndromes microangiopáticos trombóticos, cirrosis del hígado, aterosclerosis, rechazos de transplante de órganos, de las enfermedades oculares que implican un proceso de angiogénesis o de linfangiogénesis,
- 15.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 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.
- 20 **16.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de enfermedades raras tales como la linfangioleiomiomatosis.