

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 561**

51 Int. Cl.:
C07D 239/48 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09003174 .1**
96 Fecha de presentación: **12.11.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **2070914**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **NUEVOS DERIVADOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA VIRONECTINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN, SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTO Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.**

30 Prioridad:
19.11.2002 FR 0214429

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2011

73 Titular/es:
GALAPAGOS SAS
102, AVENUE GASTON ROUSSEL
93230 ROMAINVILLE, FR

72 Inventor/es:
Ruxer, Jean -Marie;
Lefrancois, Jean-Michel y
Heckmann, Bertrand

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 561 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).

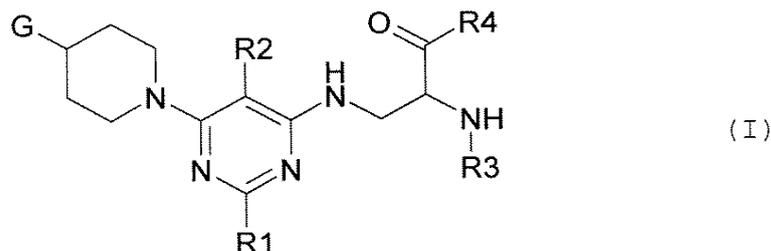
DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados antagonistas del receptor de la vitronectina, su procedimiento de preparación, su aplicación como medicamento y las composiciones farmacéuticas que los contienen

La presente solicitud es una solicitud divisionaria de la solicitud EP03799611.3.

- 5 La presente invención tiene por objeto nuevos derivados antagonistas del receptor de la vitronectina, su procedimiento de preparación, su aplicación como medicamentos, y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

La invención tiene por objeto los compuestos de la fórmula (I):



- 10 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y G tienen los significados indicados más abajo así como sus sales fisiológicamente aceptables. Los compuestos de la fórmula (I) son compuestos que tienen una actividad farmacológica, y son por tanto utilizables como medicamentos. Son antagonistas del receptor de la vitronectina, e inhibidores de la adhesión celular, e inhiben la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Son por tanto útiles para el tratamiento terapéutico o profiláctico de enfermedades que están provocadas, al menos en parte, por un aumento no deseado de la
- 15 resorción ósea, por ejemplo la osteoporosis. La invención tiene además por objeto los procedimientos de preparación de los compuestos de la fórmula (I), sus aplicaciones, en particular como medicamentos, y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

- El hueso está constantemente en un proceso dinámico que incluye la resorción ósea y la formación ósea. Estos procesos están mediados vía células especializadas. La formación ósea es el resultado del depósito de una matriz mineral por los osteoblastos, y la resorción ósea es el resultado de la disolución de esta matriz ósea por los osteoclastos. La mayoría de los trastornos al nivel del hueso se basan en una perturbación del equilibrio entre la formación ósea y la resorción ósea. La osteoporosis se caracteriza por una pérdida seca de esta matriz ósea. Un osteoclasto maduro activado reabsorbe el hueso después de la adhesión a la matriz ósea vía la secreción de enzima proteolítica, y de protones en el interior de la zona de adhesión, dando como resultado depresiones o cavidades de la superficie del hueso que aparecen en el momento en el que el osteoclasto se despegue del hueso.
- 20

- Los estudios han demostrado que la fijación del osteoclasto en el hueso está mediada por receptores: las integrinas. Las integrinas son una superfamilia de receptores que median los procesos de adhesión célula/célula y más particularmente célula/matriz, incluyendo especialmente $\alpha_{IIb}\beta_3$ como receptor de las plaquetas sanguíneas (fibrinógeno) y $\alpha_v\beta_3$ como receptor de la vitronectina. Los péptidos que contienen el motivo RGD, así como los anticuerpos anti- $\alpha_v\beta_3$, son conocidos por sus capacidades de inhibición de la resorción de la dentina y del impedimento de la adhesión de los osteoclastos sobre las matrices mineralizadas (Horton y al. Exp. Cell. Res. (1991), 195, 368). El péptido equistatina, aislado del veneno de la serpiente, que contiene igualmente un motivo RGD, y que se describe como inhibidor de la adhesión de los osteoclastos al hueso, es un inhibidor potente de la resorción ósea en los tejidos en cultivo in vitro (Sato et al. J. Cell. Biol. (1990), 111, 1713) y in vivo en la rata (Fisher et al. Endocrinology (1993), 132, 1411).
- 30

- El receptor $\alpha_v\beta_3$ es una glicoproteína transmembranal que se expresa en un gran número de células que incluyen las células endoteliales, las células del músculo liso, los osteoclastos y las células cancerosas, lo que lleva así a una pluripotencialidad de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

- En efecto, los receptores $\alpha_v\beta_3$, expresados al nivel de la membrana de los osteoclastos, son la base del proceso de adhesión/resorción, que contribuyen a la organización del citoesqueleto celular, y están implicados en la osteoporosis. Los receptores $\alpha_v\beta_3$ expresados al nivel de las células del músculo liso de la aorta, estimulan su migración hacia la neointima, lo que conduce a la formación de la arteriosclerosis y la aparición de restenosis post-angioplástica (Brown et al., Cardiovascular Res. (1994), 28, 1815). Las células endoteliales segregan factores de crecimiento que son mitógenos para el endotelio, y pueden contribuir a la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis).
- 40

- Los antagonistas de la integrina $\alpha_v\beta_3$ pueden así llevar a una regresión de los tumores cancerosos induciendo la apoptosis de los vasos sanguíneos angiogénicos. (Brook et al. Cell (1994) 79, 1157).

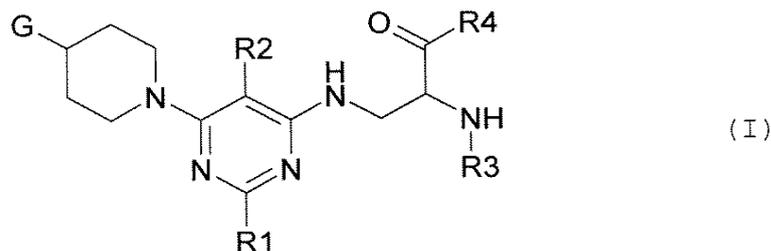
- Cheresh et al (Science 1995, 270, 1500) describe anticuerpos anti- $\alpha_v\beta_3$, o antagonistas del receptor $\alpha_v\beta_3$, que inhiben el proceso de angiogénesis inducido por bFGF en el ojo de la rata, una propiedad que puede ser utilizada para el tratamiento de retinopatías, especialmente del diabético.
- 50

La solicitud de patente WO-A-94/12181 describe sistemas aromáticos o no aromáticos sustituidos, y el documento WO-A-94/08577 describe heterociclos sustituidos, como antagonistas del receptor de fibrinógeno e inhibidores de la agregación plaquetaria. En los documentos EP-A-528586 y EP-A-528587 se describen derivados de la fenilalanina,

5 sustituidos con un aminoalquilo o un heterociclo, y el documento WO-A-95/32710 describe derivados arílicos como inhibidores de la resorción ósea por los osteoclastos. El documento WO-A-96/00574 describe benzodiazepinas y el documento WO-A-96/00730 describe compuestos inhibidores del receptor de fibrinógeno, en particular benzodiazepinas que están enlazadas a un ciclo de 5 eslabones nitrogenado, como antagonistas del receptor de la vitronectina. Los documentos W09800395, W099/32457 y W099/37621 describen antagonistas del receptor de la vitronectina derivados de la tirosina. El documento EP0820991 reivindica derivados de cicloalquilo como antagonistas del receptor de la vitronectina.

Otras investigaciones han permitido mostrar que los derivados de la fórmula (I) presentan una fuerte actividad como antagonistas del receptor de la vitronectina y de la resorción ósea mediada vía los osteoclastos.

10 La invención tiene por objeto los compuestos de la fórmula (I):



en todas sus formas isómeras, solas o en mezcla, así como sus sales de adición fisiológicamente aceptables, en la que:

15 G representa 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-ilo.

R¹ representa metilo

R² representa metilo

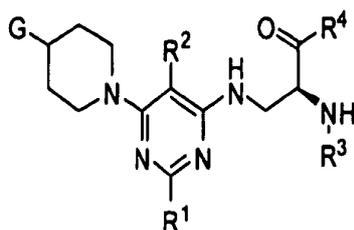
R³ representa benciloxicarbonilo, y

R⁴ representa OH o t.butoxi

20 Por halógeno se entiende flúor, cloro, bromo o yodo.

Los átomos de carbono ópticamente activos contenidos en los compuestos de la fórmula (I) pueden presentar independientemente entre sí la configuración R o la configuración S.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener por ejemplo la fórmula



25 Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar en forma de enantiómeros puros o de diastereoisómeros puros o en forma de una mezcla de enantiómeros, por ejemplo en forma de racematos o de mezclas de diastereoisómeros.

La presente invención tiene entonces por objeto los enantiómeros puros, las mezclas de estos enantiómeros, los diastereoisómeros puros y las mezclas de estos diastereoisómeros.

30 La invención comprende las mezclas de dos o más de dos estereoisómeros de la fórmula (I) y todas las relaciones de estos estereoisómeros en el seno de dichas mezclas.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden, llegado el caso, estar presentes en forma de isómeros E o de isómeros Z. La invención tiene entonces por objeto los isómeros E puros, los isómeros Z puros y las mezclas E/Z según una relación cualquiera.

La invención comprende igualmente todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula (I).

Los diastereoisómeros, incluyendo los isómeros E/Z, se pueden separar en isómeros individuales, por ejemplo por cromatografía. Los racematos se pueden separar en dos enantiómeros por métodos corrientes tales como la cromatografía en fase quiral o por métodos de resolución.

5 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) son en particular sales farmacéuticamente utilizables o no tóxicas o fisiológicamente utilizables.

10 Cuando los compuestos de la fórmula (I) tienen un grupo ácido tal como ácido carboxílico, se trata, por ejemplo, de sales de metales alcalinos o alcalino-térreos tales como las sales de sodio, de potasio, de magnesio, de calcio, e igualmente las sales formadas con iones de amonio cuaternarios fisiológicamente aceptables y las sales de adición con ácidos tal como amoniaco y aminas orgánicas fisiológicamente aceptables tales como por ejemplo, trietilamina, etanolamina o tris-(2-hidroxietil)amina.

15 Cuando los compuestos de la fórmula (I) contienen un grupo básico, pueden formar una sal de adición con ácidos, por ejemplo, con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o con ácidos orgánicos carboxílicos tales como ácido acético, trifluoroacético, cítrico, benzoico, maleico, fumárico, tartárico, metanosulfónico o para-toluenosulfónico.

15 Los compuesto de la fórmula (I) que tienen un grupo básico y un grupo ácido pueden estar presentes en forma de iones bipolares (betaínas), que igualmente están incluidos en la presente invención.

20 Llegado el caso, un anión Q⁻ fisiológicamente aceptable puede estar contenido en los compuestos de la fórmula (I) que tienen un grupo amonio cargado. Se trata preferentemente, de un anión monovalente o de un equivalente de anión polivalente de un ácido orgánico o inorgánico no tóxico, fisiológicamente aceptable y, particularmente, farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el anión o un equivalente de anión de uno de los ácidos citados más arriba útiles para la formación de las sales de adición.

Q⁻ puede ser, por ejemplo, uno de los aniones (o equivalente de anión) de un grupo elegido entre cloro, sulfato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, citrato, benzoato, maleato, fumarato, tartrato, metanosulfonato y para-toluensulfonato.

25 Las sales de los compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener por los métodos normales conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo combinando un compuesto de la fórmula (I) con un ácido orgánico o inorgánico o una base en un disolvente o un dispersante o a partir de otra sal por intercambio de catión o de anión.

30 La invención incluye igualmente todas las sales de los compuestos de la fórmula (I) que, por culpa de su baja aceptabilidad fisiológica, no son utilizables directamente como medicamentos, pero son utilizables como productos intermedios para realizar modificaciones químicas posteriores a nivel de los compuestos de la fórmula (I), o como productos de partida para la preparación de sales fisiológicamente aceptables.

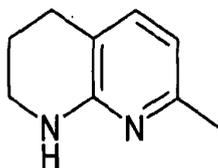
35 La presente invención incluye igualmente todos los solvatos de los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo los hidratos, los solvatos formados con los alcoholes, y todos los derivados de los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo los ésteres, profármacos y otros derivados fisiológicamente aceptables, así como los metabolitos de los compuestos de la fórmula (I).

La invención tiene más particularmente por objeto los compuestos de la fórmula (I) tales como se definen más arriba, en la que R₃ es un grupo benciloxicarbonilo, así que sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

La invención tiene más particularmente por objeto los compuestos de la fórmula (I) tales como se definen más arriba, en la que R₂ es un radical metilo, así que sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

40 La invención tiene más particularmente por objeto los compuestos de la fórmula (I) tales como se definen más arriba en la cual

G representa



así como sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

45 La invención tiene más particularmente por objeto los compuestos de la fórmula (I) cuyos nombres aparecen a continuación:

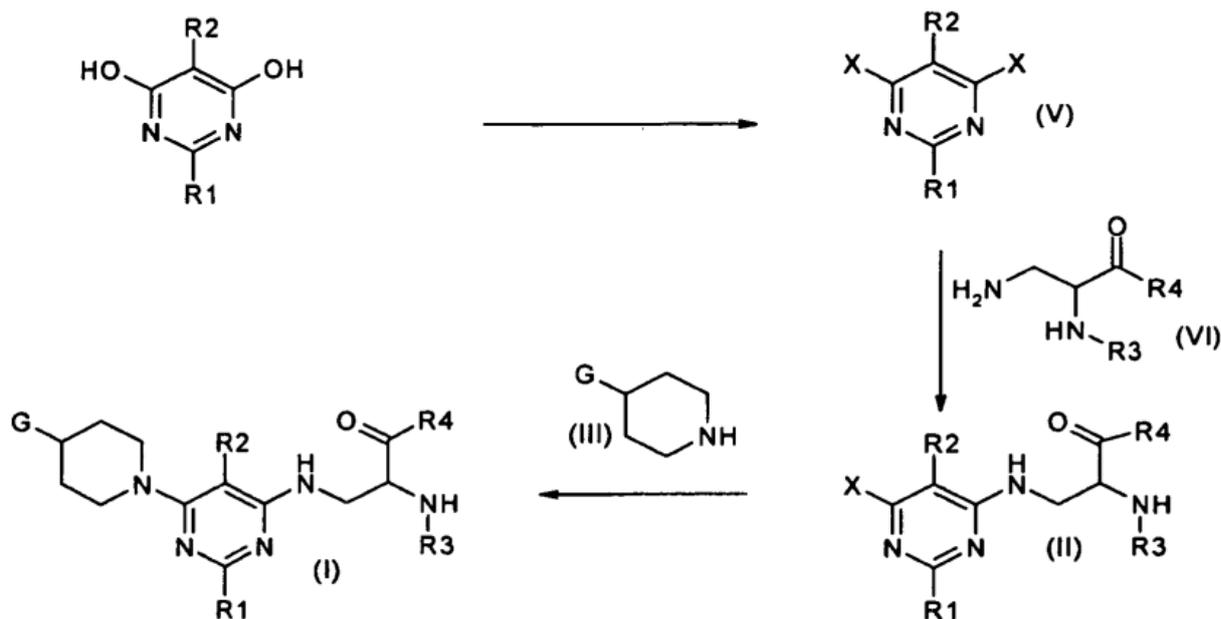
3-[[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]2,-5-dimetil-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo)

50 3-[[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]2,-5-dimetil-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alanina

en la configuración (R) o la configuración (S) o sus mezclas, así como sus sales de adición.

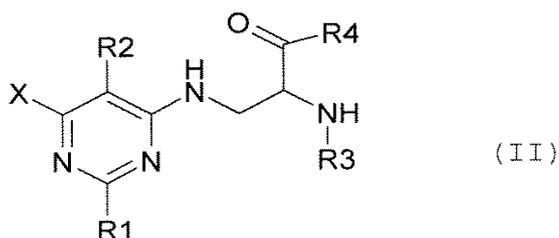
La presente invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I). Los compuestos se pueden preparar generalmente, por ejemplo, durante una síntesis convergente por acoplamiento de dos o más fragmentos que pueden derivar por retrosíntesis de los compuestos de la fórmula (I). A fin de evitar que los grupos funcionales puedan conducir a reacciones indeseables o secundarias en el transcurso de cada etapa de síntesis, puede ser ventajoso o necesario en el transcurso de la síntesis de los compuestos de la fórmula (I), introducir los grupos funcionales en forma de precursores que se convertirán después en grupos funcionales deseados o bloquear temporalmente estos grupos funcionales realizando una estrategia de grupo protector apropiada para la síntesis que es conocida por el experto en la técnica (Greene, Wuts protective Group in Organic Synthesis, Wiley 1991).

Así, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar según el esquema siguiente:



Los compuestos de fórmula (I) se puede preparar por un procedimiento de preparación en el cual :

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se define anteriormente, y X representa un átomo de halógeno

a) con un compuesto de la fórmula (III)



en la que G es como se define anteriormente, en presencia de una base o un reactivo de acoplamiento de metal de transición

b) después, el compuesto de la fórmula (I) se somete a la hidrólisis y/o a la salificación.

La mezcla de reacción se trata después y, si se desea, el producto de reacción se purifica según los métodos conocidos por el experto en la técnica.

5 Los grupos protectores eventualmente presentes en los compuestos de la fórmula (I) obtenidos a partir de los compuestos de la fórmula (fórmula (II) con los compuestos de la fórmula (III), se eliminan después por procedimientos clásicos; por ejemplo, los grupos éster terc-butílico se convierten en ácido carboxílico por tratamiento con ácido trifluoroacético, los grupos bencilo se eliminan por hidrogenación o también los grupos fluorenilmtoxycarbonilo se eliminan en presencia de amina secundaria, y se utilizan otras reacciones por procedimientos estándares, por ejemplo, por reacciones de acilación.

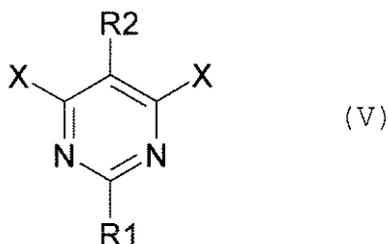
Las reacciones de hidrólisis a fin de obtener un derivado de ácido ($COR^4 = CO_2H$) o de esterificación a fin de obtener un éster o un profármaco (especialmente $COR^4 =$ alquiloxicarbonilo a partir del ácido correspondiente), se efectúan según los métodos usuales conocidos por el experto en la técnica.

10 Especialmente, la hidrólisis se efectúa en medio ácido por ejemplo, en presencia de ácido trifluoroacético, en un disolvente orgánico halogenado como por ejemplo diclorometano.

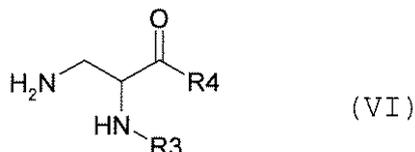
Si es necesario, la conversión en sales fisiológicamente aceptables se efectúa por los procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

15 Los compuestos de partida de la fórmula (II) se pueden preparar según procedimientos descritos en la bibliografía o también son accesibles por analogía. La preparación de los compuestos de la fórmula (II) se ilustra en el esquema descrito más arriba, entendiéndose que la presente invención no está restringida a estas síntesis o estos productos de partida. No hay mayor dificultad para el experto en la técnica para prever las modificaciones de las síntesis descritas en esta solicitud para la preparación de otros compuestos de la fórmula (II) según la invención.

20 Se presenta otro procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (II) caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (V)



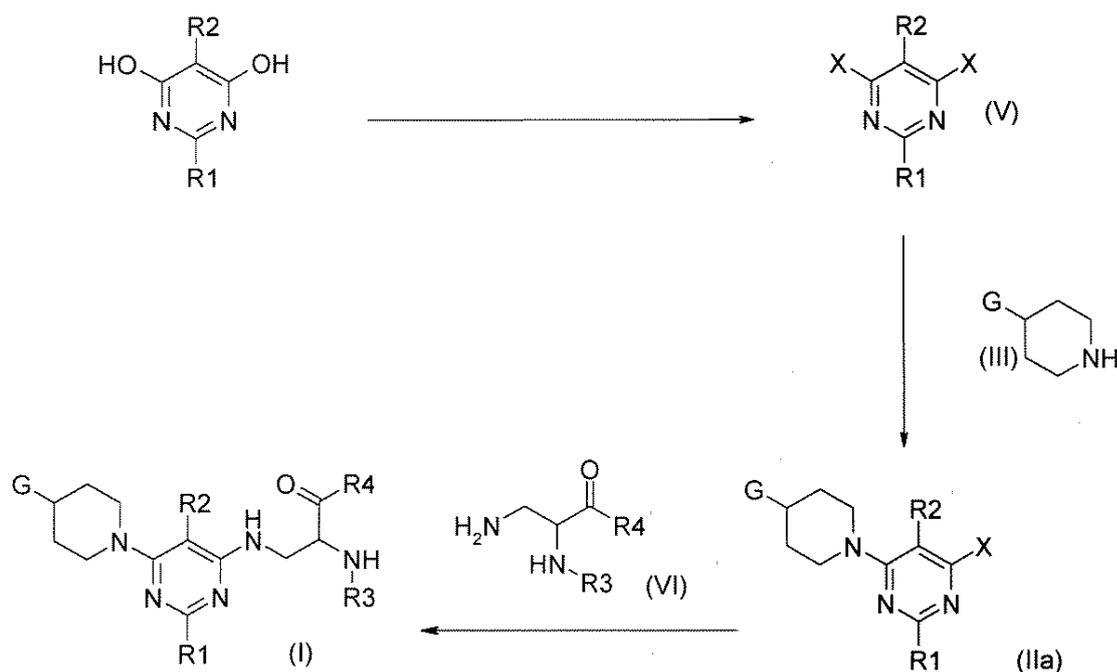
en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente, y X representa un halógeno, preferentemente cloro, con un compuesto de la fórmula (VI)



25 en la que R^3 y R^4 son tales como se definen anteriormente, en presencia de una base fuerte.

Generalmente, se utiliza una base fuerte impedida, tal como diisopropiletilamina en condiciones de reacción conocidas por el experto en la técnica en la utilización de sustitución nucleófila. Preferentemente, se trabaja en presencia de dimetilformamida y a la temperatura de reflujo. Por otra parte, el grupo COR^4 representará preferentemente un grupo éster impedido tal como el grupo terc-butiloicarbonilo.

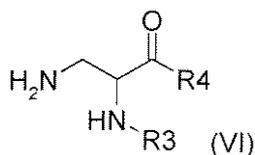
30 La invención tiene por objeto el procedimiento en el cual los productos de la fórmula (I) se pueden preparar igualmente según el esquema siguiente:



Según la invención, el procedimiento de preparación de los productos de la fórmula (I) consiste en la reacción de un producto de la fórmula (IIa)



5 en la que R¹, R², G y X son como se definen anteriormente, con un producto de la fórmula (VI)

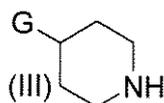


en la que R³ y R⁴ son como se definen anteriormente, bien en presencia de una base fuerte, o bien por catálisis con paladio, para obtener un producto de fórmula (I)

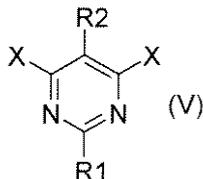
después el producto de la fórmula (I) se somete eventualmente a la hidrólisis y/o a la salificación.

10 La reacción de la pirimidina de la fórmula (IIa) con la amina de la fórmula general (VI) se efectúa en condiciones análogas a las condiciones descritas anteriormente para la reacción de una pirimidina de la fórmula (V) con la amina de la fórmula general (VI). Especialmente, es posible trabajar en la diisopropiletilamina en un disolvente orgánico tal como una amida (por ejemplo, dimetilacetamida, dimetilformamida), a una temperatura en el intervalo de 90°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Igualmente es posible trabajar por catálisis al paladio (por ejemplo, tris(dibencilideno-acetona)dipaladio) en presencia de fluoruro de cesio, a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Se entiende que las funciones que pueden interferir con la reacción se protegerán. La protección y la liberación de estas funciones se efectúan según los métodos habituales que no alteran el resto de la molécula.

Los derivados de pirimidina de la fórmula (IIa) se pueden preparar por acción de un producto de la fórmula (III)



en la que G se define como anteriormente, sobre un derivado dihalogenado de la pirimidina de la fórmula (V)



en la que R1, R2 y X se definen como anteriormente.

5 La reacción se efectúa ventajosamente en presencia de una base fuerte impedida, a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Se trabaja en las condiciones descritas más abajo en los ejemplos, y especialmente en presencia de una amina impedida como la diisopropiletilamina, en una amida como por ejemplo la dimetilacetamida. Se entiende que las funciones que puedan interferir con la reacción se protegerán. La protección y la liberación de estas funciones se efectúan según los métodos habituales que no alteran el resto de la molécula.

10 Los compuestos de la fórmula (I) son compuestos que tienen una actividad farmacológica y se pueden así utilizar como medicamentos, especialmente en el tratamiento o la prevención de enfermedades óseas, enfermedades tumorales así como trastornos cardiovasculares.

La presente invención tiene por tanto por objeto los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables como medicamentos.

15 Los compuestos de la fórmula (I) así como sus sales fisiológicamente aceptables y sus profármaco se pueden administrar a animales, preferentemente a los mamíferos y particularmente al los seres humanos, como medicamentos terapéutico o profiláctico.

20 Se pueden administrar tal cuales o en mezcla con uno o más compuestos de la fórmula (I), o también en forma de una preparación farmacéutica (composición farmacéutica), que permita una administración enteral o parenteral, y que contiene como compuesto activo una dosis eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables así como vehículos y/o aditivos normales y farmacéuticamente inertes.

Las composiciones farmacéuticas según la invención, permiten una administración enteral o parenteral que contiene como compuesto activo una dosis eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables así como uno ó más vehículos farmacéuticamente inertes, y/o uno ó más aditivos habituales.

25 La invención tiene por tanto por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula (I) tal como se define anteriormente así como uno o más excipientes.

Los medicamentos se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de pastillas, comprimidos, comprimidos revestidos, películas, gránulos, cápsulas y cápsulas blandas, disoluciones, jarabes, emulsión, suspensión o mezcla de aerosol.

30 La administración se puede efectuar sin embargo por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorio, por vía parenteral, por ejemplo en forma de disoluciones inyectables o de infusiones, microcápsulas o implantes, por vía percutánea, por ejemplo en forma de pomada, disoluciones, pigmentos o colorantes, por vía transdérmica en forma de parches o por otras vías tales como en forma de aerosol o de pulverización nasal.

35 Las composiciones farmacéuticas según la invención se preparan según métodos conocidos por sí mismos, en vehículos orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes, siendo añadidos a los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

40 Para la producción de pastillas, comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas de gelatina dura, es posible utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Los vehículos adecuados para la cápsulas en gelatina blanda o para los supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semi-sólidos o líquidos, aceites naturales o modificados, etc. Los vehículos apropiados para la preparación de disoluciones, por ejemplo, las disoluciones inyectables, las emulsiones o los jarabes son, por ejemplo, agua, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcares invertidos, glucosa, aceites vegetales, etc. Los vehículos adecuados para las microcápsulas o los implantes son, por ejemplo, los copolímeros de ácido glioxílico y de ácido láctico. Las preparaciones farmacéuticas contienen normalmente de 0,5% a 90% en peso de compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

45 Además de los principios activos y de los vehículos, las preparaciones farmacéuticas pueden contener aditivos tales como, por ejemplo, diluyentes, disgregantes, ligantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, agentes edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes o aromatizantes, espesantes, agentes tamponantes, y también disolventes o solubilizantes o agentes para obtener un efecto retardante e igualmente sales para modificar la presión osmótica, agentes de revestimiento o antioxidantes.

50 Igualmente pueden contener dos o más compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables. Adicionalmente, además del al menos uno o más compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables, pueden contener al menos uno o más principios activos utilizables a título terapéutico o profiláctico.

Las preparaciones farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) contienen normalmente de 0,2 a 500 mg, preferentemente de 1 a 200 mg de compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus profármacos.

5 Los compuestos de la fórmula (I) son particularmente antagonistas de los receptores de la vitronectina y, por ejemplo son capaces así de inhibir la adhesión de osteoclastos sobre la superficie de los huesos, y así mismo la resorción ósea por los osteoclastos.

10 La acción de los compuestos de la fórmula (I) se puede demostrar, por ejemplo en un ensayo en el que se determina la inhibición de la unión de la vitronectina a las células que contienen el receptor de la vitronectina. Los detalles sobre este ensayo se dan más abajo. Como antagonistas del receptor de la vitronectina, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales fisiológicamente aceptables, son adecuados en general para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con interacciones entre los receptores de la vitronectina y sus ligandos, en los procesos de interacción célula/célula o de célula/matriz, o que pueden estar influidos por la inhibición de interacciones de este tipo, para aliviar o curar cuando se desee una inhibición de las interacciones de este tipo. Como se explica al principio, tal interacción juega un papel importante en la resorción ósea, en la angiogénesis o en la proliferación de células del músculo vascular liso.

15 Las enfermedades óseas cuyo tratamiento o prevención necesitan el empleo de compuestos de la fórmula (I), son especialmente la osteoporosis, hipercalcemia, osteopenia, por ejemplo causada por las metástasis óseas, los trastornos dentales por ejemplo las parodontitis, hiperparatiroidismo, las erosiones periarticulares en la artritis reumatoide, y la enfermedad de Paget. Además, los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar para aliviar, impedir o tratar los trastornos óseos que son provocados por los tratamientos, por los glucocorticoides, las terapias unidas a la ingesta de esteroides o de corticosteroides o por las deficiencias de hormonas sexuales masculinas o femeninas.

20 Todos estos trastornos se caracterizan por una pérdida ósea, que se basa en una falta de equilibrio entre la formación ósea y la destrucción ósea, y que puede estar influida favorablemente por la inhibición de la resorción ósea por los osteoclastos. Conjuntamente a esta utilización como inhibidor de la resorción ósea mediada vía los osteoclastos, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales fisiológicamente aceptables se utilizan como inhibidores del crecimiento tumoral o de las metástasis cancerosas, en el tratamiento de trastornos inflamatorios, para el tratamiento o prevención de los trastornos cardiovasculares, tales como arteriosclerosis o la restenosis, o el tratamiento o prevención de nefropatía o retinopatía tal como, por ejemplo, la retinopatía diabética.

25 Los compuestos según la invención pueden tener igualmente una actividad frente a otras integrinas que interaccionan con su ligando vía la secuencia tripeptídica RGD ($\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_{IIb}\beta_3$), confiriendo las propiedades farmacológicas utilizables para tratar las patologías asociadas a estos receptores.

30 Esta actividad frente a integrinas hace así a los compuestos de la fórmula (I) utilizables en la prevención o el tratamiento de numerosas enfermedades tales como las mencionadas más arriba, o en la revista de Dermot Cox DN&P 8(4) mayo 1995, 197-205, cuyo contenido se incorpora en la presente solicitud.

35 La presente invención tiene entonces más particularmente por objeto un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tales como se definen más arriba, como medicamento que tiene una actividad antagonista del receptor de la vitronectina.

40 La presente invención tiene entonces más particularmente por objeto un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus profármacos tales como se definen más arriba, como medicamento que tiene una actividad inhibidora de la resorción ósea o para el tratamiento o prevención de osteoporosis.

La presente invención tiene entonces más particularmente por objeto un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tales como se definen más arriba, como medicamento que tiene una actividad inhibidora del crecimiento tumoral o de las metástasis cancerosas.

45 La presente invención tiene entonces más particularmente por objeto un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tales como se definen más arriba, como medicamento que tiene una actividad anti-inflamatoria o para el tratamiento o la prevención de los trastornos cardiovasculares, restenosis, arteriosclerosis, nefropatías o retinopatías.

50 La presente invención tiene igualmente por objeto por objeto la utilización de compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tales como se definen más arriba para la preparación de medicamentos destinados a la prevención o al tratamiento de la osteoporosis.

La presente invención tiene igualmente por objeto por objeto la utilización de los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tales como se definen más arriba para la preparación de medicamentos destinados a inhibir el crecimiento tumoral o las metástasis cancerosas.

55 La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tales como se definen más arriba para la preparación de medicamentos destinados a la prevención o al tratamiento de los trastornos cardiovasculares, de la restenosis, de la arteriosclerosis, de nefropatías o de retinopatías.

60 Cuando se utilizan los compuestos de la fórmula (I), las dosis pueden variar dentro de límites grandes y deben ser fijadas en función de la persona a tratar. Esto depende, por ejemplo, del compuesto empleado o de la naturaleza y de la gravedad de la enfermedad a tratar, y si se encuentra en condiciones graves o crónicas, o si se utiliza un tratamiento profiláctico.

En el caso de una administración por vía oral, la dosis diaria varía generalmente de 0,01 a 100 mg/kg y preferentemente de 0,1 a 50 mg/kg, particularmente de 0,1 a 5 mg/kg. Por ejemplo, para un adulto de 75 Kg se puede prever una dosis diaria que varía de 0,3 a 0,5 mg/Kg.

5 En el caso de una administración por vía intravenosa, la dosis diaria varía aproximadamente de 0,01 a 100 mg/Kg, y preferentemente de 0,05 a 10 mg/kg.

10 La dosis diaria se puede dividir, en particular en el caso de la administración de grandes cantidades de principio activo, en varias, por ejemplo 2, 3 ó 4 partes. Llegado el caso, en función del comportamiento individual, puede ser necesario administrar las diferentes dosis de manera creciente o decreciente. Además de la utilización de los compuestos de la fórmula (I) como medicamentos, se puede prever igualmente su utilización como vehículo o soporte de compuestos activos a fin de llevar estos compuestos activos de manera específica hacia un sitio de acción (Dirección de fármacos, véase Targeted Drug Delivery, R. C. Juliano, Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 100, Ed. Born, G. V. R. et al, Springer Verlag). Los compuestos activos que pueden ser llevados son en particular los utilizados para el tratamiento o la prevención de las enfermedades citadas más arriba.

15 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales se pueden emplear igualmente como agente de diagnóstico, por ejemplo para métodos in vitro, o como auxiliares en estudios bioquímicos en los que se desee bloquear el receptor de la vitronectina o influir las interacciones células/células o células/matrices. Además se pueden utilizar como intermedio para la preparación de otros compuestos, particularmente otros agentes activos, que son accesibles a partir de los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo por modificación o introducción de radicales o de grupos funcionales.

20 Ejemplos

Los productos se han identificados por espectro de masas (MS), infrarrojos (IR) y/o espectro de RMN. Los compuestos, que han sido purificados por cromatografía utilizando un eluyente que contiene, por ejemplo, ácido acético o trifluoroacético, y que después se secan, o en los que durante la última etapa de síntesis, por ejemplo del ácido trifluoroacético, han sido utilizados para eliminar un grupo protector terc-butilo, contienen a veces, en función de la manera en la que el producto se seca, ácido que proviene del eluyente o de la última etapa de síntesis y que entonces se encuentran parcial o completamente en forma de sal del ácido utilizado, por ejemplo en forma de una sal de ácido acético o trifluoroacético. Igualmente pueden estar más o menos hidratados.

Abreviaturas/nombres químicos eventualmente empleados:

30 AcOEt : acetato de etilo ; EDCI : clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida ; DMF : dimetilformamida ; DIPEA : Diisopropiletilamina ; MeOH metanol ; TEA : trietilamina ; TFA : ácido trifluoroacético ; THF : tetrahidrofurano ; MCPBA : ácido meta-cloroperoxibenzoico ; DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno ; APTS : ácido paratoluensulfónico ; DPPA : difenilfosforilazida ; DMSO : dimetilsulfóxido ; Pd/C Paladio sobre carbón ; Boc : terc-butoxicarbonilo ; CBz : benciloxicarbonilo ; DCC : 1,3-diciclohexilcarbodiimida ; TMSBr : bromotrimetilsilano ; TMSI : yoduro de trimetilsilano.

35 IR : Infrarrojo ; RMN : Resonancia Magnética Nuclear ; SM : Espectro de Masa ; ESP Electropulverización en modo positivo ; ep. : hombro ; F : fuerte ; s : singlete ; d : doblete ; t : triplete ; q : cuádruplete ; quint : quintuplete ; l : ancho ; m : multiplete o másico ; J : constante de acoplamiento ; Rf : factor de retención (cromatografía).

40 Se entiende que en los ejemplos que siguen, los productos de los ejemplos 1 a 5 están en forma racémica, los productos de los ejemplos 6 a 9, 11, y 13 a 41, así como sus ésteres precursores, están en forma (s) sobre el centro asimétrico de la 3-amino alanina, y los ejemplos 10 y 12 y llegado el caso sus ésteres precursores están en forma (R) sobre el centro asimétrico de la 3-amino alanina.

Preparación 1

Síntesis de 4,6-dicloro-5-etil-pirimidina (compuesto de la fórmula (V)).



45 Una mezcla de 5 g (35,7 mmoles) de 5-etil-4,6-dihidroxipirimidina (comercializada por Aldrich) en 30 ml de oxocloruro de fósforo se lleva a reflujo durante 1 hora. Después de volver a temperatura ambiente, se añade gota a gota una mezcla de 4 ml de N,N-dietilalanina en 10 ml de oxocloruro de fósforo, y todo se lleva a reflujo durante 4 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte sobre una mezcla de hielo y agua. Se extrae en acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con ácido clorhídrico 2N, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad a vacío. Se obtienen 6 g (Rdto = 95 %) de un aceite marrón de producto esperado utilizado tal cual a continuación.

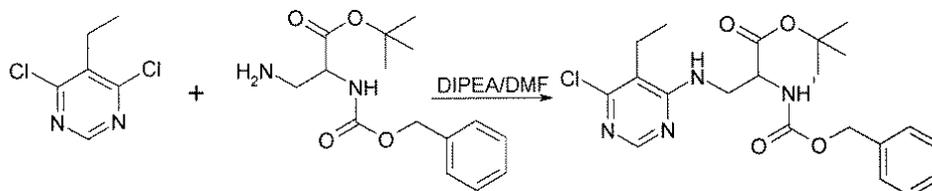
CCM : Rf = 0,5 (gel de sílice, eluyente: diclorometano-metanol 90-10)

Ejemplo de referencia 1

55 Bis(trifluoroacetato) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alanina

Etapa a)

Síntesis de 3-[(6-cloro-5-etil-4-pirimidinil)amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil] alaninato de (1,1-dimetiletilo).



5 A una una mezcla de 3,8 g (21 mmoles) de 4,6-dicloro-5-etil-pirimidina y 4,4 g (15 mmoles) de 3-amino-N-
 10 [(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) (preparado según J. Med. Chem. (2001), 44(8), 1158-1176) en 50 ml de dimetilformamida, se añaden 10 ml de diisopropiletilamina, después se calienta esta mezcla a 120°C durante 6 horas. Se elimina entonces la dimetilformamida a vacío, y el residuo se recoge en una mezcla de acetato de etilo, agua y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta, y después se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se elimina por evaporación a vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano 100% hasta heptano-acetato de etilo 50-50. Se obtienen 4,7 g (Rdto = 70 %) de producto esperado en forma de un aceite.

CCM : Rf = 0,2 (gel de sílice, eluyente : heptano-acetato de etilo 70-30)

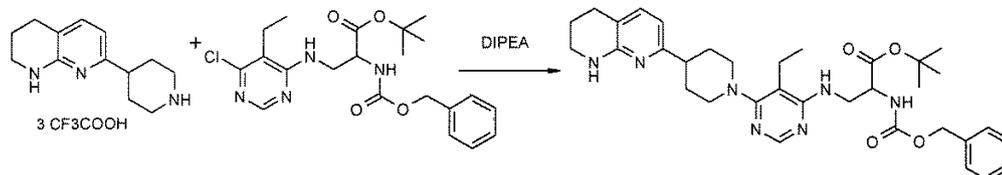
IR (CHCl₃) : 3411 (NH) ; 1718 (C=O) ; 1571 ; 1498 cm⁻¹ (Heterociclo+Aromático+Amido)

15 1H-RMN (DMSO-d₆) : δ 1,02 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,30 (s, 9H, tBu) ; 2,57 (q, 2H, CH₂-CH₃) ; 3,74 (m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,29 (ql, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,00 y 5,06 (sist. AB, 2H, O-CH₂-Ph) ; 7,22 (tl, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 7,34 (m, 5H, Ph) ; 7,64 (dl, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 8,16 ppm (s, 1H, N=CH-N)

HPLC/SM : (tr=26 min) : 435 (MH+) ; 379 (MH-tBu+).

Etapa b)

20 Síntesis de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo).



25 Una mezcla de 1,68 g (3 mmoles) de tris(trifluoroacetato) de 1,2,3,4-tetrahydro-7-(4-piperidinil)-1,8-naftiridina, (preparado según las patentes EP1065207 o WO 0078317) y 7,5 g (14,1 mmoles equivalentes base) de poliestireno aminometílico (Polymer Labs, 1,88 mmoles/g), en 200 ml de disolución de diclorometano-metanol 50-50, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtra, la resina se lava con metanol y diclorometano, y el filtrado se concentra hasta sequedad a vacío dando 630 mg de amina libre. Se añaden a este residuo 651 mg (1,5 mmoles) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) y 2 ml de diisopropiletilamina, y se lleva a reflujo durante 8 horas. El medio de reacción se evapora hasta sequedad a vacío, y el residuo se recoge en acetato de etilo, agua y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo sucesivamente con diclorometano puro, una mezcla de diclorometano-metanol 90-10, después una mezcla de diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1. Se obtienen 115 mg (Rdto = 12%) de un producto esperado en forma de aceite. Se recuperan igualmente 280 mg (43%) de compuesto clorado de partida.

CCM : Rf = 0,55 (alúmina, eluyente : heptano-acetato de etilo 50-50).

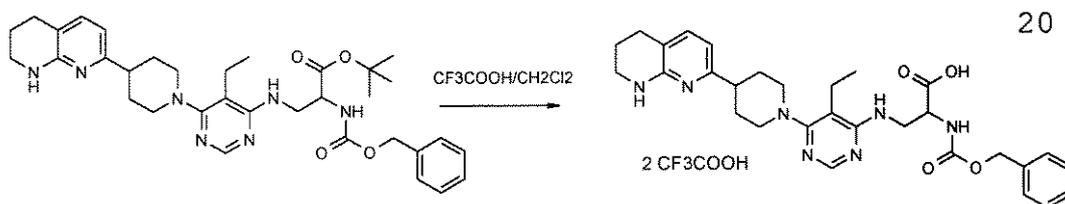
35 IR (CHCl₃) : 3438 (NH) 1717 (C=O) ; 1583 ; 1500 cm⁻¹ (Heterociclo+Aromático+Amido).

40 1H-RMN (DMSO-d₆) : δ 1,06 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,31 (s, 9H, tBu) ; 1,77 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 1,78 (m, 4H, CH₂-CH-CH₂) ; 2,43 (q, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,51 (m, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 2,61 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,82 y 3,44 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,23 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 3,72 (m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,23 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,03 (dl, 2H, CH₂-Ph) ; 6,22 (m, 1H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 6,30 y 7,05 (2m, 2H, H naftiridina) ; 6,35 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 7,34 (m, 5H, Ph) ; 7,60 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 8,11 ppm (N=CH-N).

HPLC/SM : (tr=14 min) : 616 (MH+).

Etapa c)

Síntesis de bis(trifluoroacetato) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alanina.



5 Se agitan 110 mg (0,18 mmoles) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) en 5 ml de diclorometano con 1 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente: CH₂Cl₂-MeOH-H₂O-AcOH 90-10-1-1). Se añade tolueno, y el medio de reacción se evapora hasta sequedad a vacío. El residuo se solubiliza en la cantidad mínima de diclorometano con un poco de metanol, después se vierte sobre un éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 108 mg (Rdto = 76%) de producto esperado en forma de un sólido amorfo.

CCM : Rf = 0,33 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1)

10 IR (CHCl₃) : 1677 (C=O) ; 1626 ; 1586 ; 1500 cm⁻¹ (Heterociclo+Aromático+Amido).

15 1H-RMN (DMSO-d₆) : δ 1,07 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,77 y 1,94 (2m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH-) ; 1,84 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-) ; 2,45 (q, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,75 (t, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-) ; 2,85 (t, 1H, N-CH₂-CH₂-CH-) ; 2,98 y 3,53 (2m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH-) ; 3,43 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-) ; 3,61 y 3,85 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,32 (q, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,99 y 5,04 (sist. AB, 2H, O-CH₂-Ph) ; 6,67 (d, 1H, H naftiridina) ; 7,22 (sl, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 7,35 (m, 5H, Ph) ; 7,60 (d, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 7,64 (d, 1H, H naftiridina), 8,26 (s, 1H, N=CH-N) ; 8,29 ppm (sl, 1H, NH-CH₂-CH₂-).

HPLC/SM : (tr=8,0 min) : 560 (MH⁺) ; 427 (MH-Naftiridina⁺) ; 280 (M+2H⁺⁺)

Microanálisis :

Teoría C=51,84 % ; H=4,99 % ; N=12,45% ;

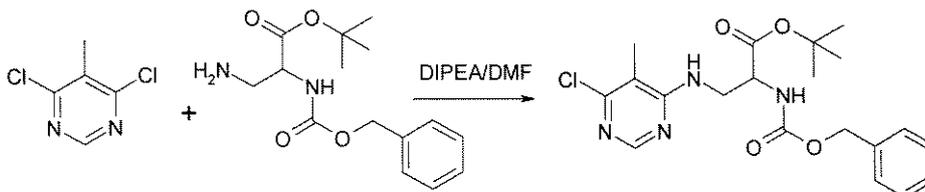
20 Encontrado C=52,0 % ; H=5,2 % ; N=12,4 % ;

Ejemplo de referencia 3

3-[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-metil-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenil-metoxi)carbonil]alanina

Etapa a)

Síntesis de 3-[[6-(6-cloro-5-metil-4-pirimidinil)amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo).



25 Se calienta a 120°C una mezcla de 325 mg (2 mmoles) de 4,6-dicloro-5-metil-pirimidina (comercializado por SPECS), 600 mg (2 mmoles) de 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) (preparado según J. Med. Chem. (2001), 44(8), 1158-1176) en 3ml de dimetilformamida y 3 ml de diisopropiletilamina durante una noche. El medio de reacción se concentra hasta sequedad a vacío, y el residuo se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y una disolución de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se reextrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, después el disolvente se evapora a vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano (100%) hasta una mezcla de heptano-acetato de etilo (50-50). Se obtienen 450 mg (Rdto = 53%) de producto esperado en forma de un aceite.

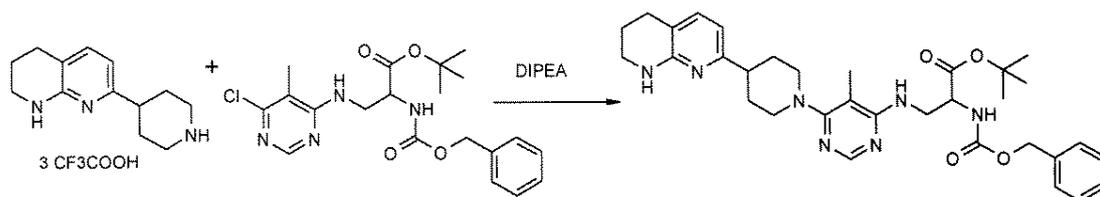
35 CCM : Rf = 0,5 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo-heptano 25-75)

1H-RMH (CDCl₃) : δ 1,48 (s, 9H, tBu) ; 2,08 (s, 3H, CH₃) ; 3,80 y 3,97 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,50 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,08 y 5,15 (sist. AB, 2H, O-CH₂-Ph) ; 5,86 (dl, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 6,12 (sl, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 7,35 (m, 5H, Ph) ; 8,30 ppm (s, 1H, N=CH-N).

SM (FAB) : 421 (MH⁺) ; 365 (MH-tBu).

40 Etapa b)

Síntesis de 3-[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-metil-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo).



Se calienta a 120°C una mezcla de 370 mg (0,88 mmoles) de 3-[(6-cloro-5-metil-4-pirimidinil)amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) y 1,0 g (1,79 mmoles) de tris (trifluoroacetato) de 1,2,3,4-tetrahidro-7-(4-piperidinil)-1,8-naftiridina (preparada según las patentes EP1065207 o WO 0078317) en 1 ml de diisopropiletilamina durante 2 horas. Se añaden entonces 10 ml de xileno y el medio se lleva a reflujo durante 4 horas. El medio de reacción se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta y la fase acuosa se reextrae con un acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad a vacío, y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo 100% hasta una mezcla de acetato de etilo-metanol-trietilamina-diclorometano 50-10-10-50. Se obtienen 32 mg (Rdto = 6%) de producto esperado, y se recuperan 200 mg (54%) de producto clorado de partida.

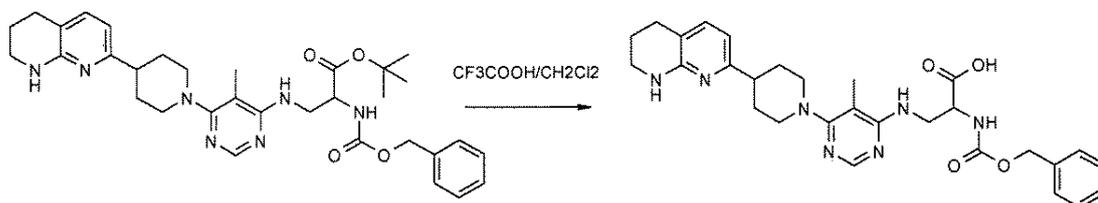
CCM : Rf=0,6 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo diclorometano-metanol 50-40-10)

1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,49 (s, 9H, tBu) ; 1,97 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 2,01 (s, 3H, CH₃) ; 2,18 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH) ; 2,79 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 2,98 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-CH) ; 3,39 y 3,89 (2m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH) ; 3,52 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,77 y 4,09 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,47 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,13 (sl, 2H, O-CH₂-Ph) ; 5,92 (sl, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 6,47 (dl, 1H, H naftiridina) ; 7,37 (m, 5H, Ph) ; 7,38 (m, 1H, H naftiridina) ; 8,41 ; 8,68 y 14,80 ppm (3sl, 3H, N=CH-N y móviles).

SM : 602 (MH+) ; 546 (MH-tBu+).

Etapa c)

Síntesis de la 3-[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-metil-4-pirimidinil]-amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alanina.



Se agita a temperatura ambiente una mezcla de 38 mg (0,06 mmoles) de 3-[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-metil-4-pirimidinil]-amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) y 2 ml de ácido trifluoroacético en 10 ml de diclorometano durante 3 horas. Se añaden entonces 5 ml de tolueno, y la mezcla se evapora hasta sequedad. Se obtienen 26 mg (Rdto = 76%) de producto esperado en forma de un sólido amorfo.

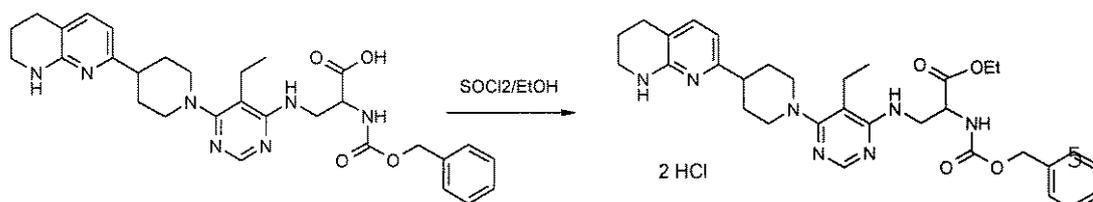
CCM : Rf=0,8 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1).

1H-RMN (DMSO-d₆) : δ 1,84 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 1,92 (s, 3H, CH₃) ; 1,75 y 1,91 (2m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH) ; 2,74 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 2,84 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-CH) ; 2,92 y 3,67 (2m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH) ; 3,44 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,63 y 3,82 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,29 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,02 (sl, 2H, O-CH₂-Ph) ; 6,68 (d, 1H, H naftiridina) ; 7,20 a 7,40 (m, 5H, Ph) ; 7,64 (dl, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 7,65 (d, 1H, H naftiridina) ; 7,82 y 8,21 ppm (2sl, 3H, N=CH-N y móviles).

HPLC/SM : (tr=7min) 546 (MH+) ; 273 (M+2H++).

Ejemplo de referencia 5

Diclorhidrato de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de etilo



A 4 ml de etanol enfriado a -12°C en atmósfera de nitrógeno se añaden 160 μl (2,19 mmoles) de cloruro de tionilo, y la mezcla se agita durante 30 minutos. Se añade entonces una disolución de 354 mg (0,45 mmoles) de bis(trifluoroacetato) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alanina en 13 ml de etanol. La mezcla se agita durante 30 minutos a -12°C , después se deja volver hasta temperatura ambiente, y finalmente se calienta hasta 40°C durante 4 horas en nitrógeno. El medio de reacción se evapora hasta sequedad a vacío y el residuo se cristaliza en una mezcla de éter diisopropílico y pentano, y el sólido se filtra. Se obtienen 284 mg (Rdto = 95%) de producto esperado en forma de un sólido beige amorfo.

CCM : Rf=0,4 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-ácido acético 90-10-1-1)

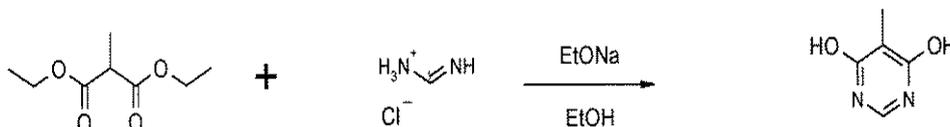
10 IR (CHCl_3) : 3400-3000(OH, NH) ; 1719(C=O); 1654; 1623; 1580 1504 cm^{-1} (C=C, C=N, aromático)

1H-RMN (DMSO- d_6) : δ 1,09 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 1,14 (t, 3H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$) ; 1,85 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$) ; 1,85 y 2,00 (2m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$) ; 2,48 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 2,75 (t, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$) ; 2,92 (m, 1H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$) ; 3,03 y 3,57 (2m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$) ; 3,44 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$) ; 3,76 y 3,87 (2m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH-NH}$) ; 4,07 (q, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$) ; 4,39 (q, 1H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH-NH}$) ; 5,03 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$) ; 6,62 (d, 1H, H naftiridina) ; 6,86 (sl, 1H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH-NH}$) ; 7,30 (m, 5H, Ph) ; 7,33 (s1, 1H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH-NH}$) ; 7,58 (d, 1H, H naftiridina) ; 8,20 ppm (s, 1H, N=CH-N).

15 HPLC/SM : (tr=6,2min) 588 (MH+) ; 454 (MH-COOCH₂Ph+) ; 437 (MH-NHCOOCH₂Ph+).

Ejemplo de referencia 6

Síntesis de 4,6-dihidroxi-5-metil-pirimidina



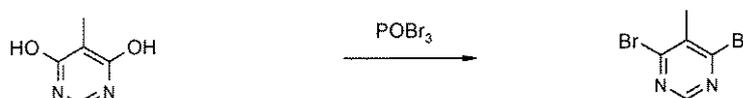
20 A una disolución de 7,5 g (94 mmoles) de clorohidrato de formamidina en 250 ml de etanol enfriado a 0°C se añaden 102 ml (282 mmoles) de una disolución de etilato de sodio al 21% en etanol, y la mezcla se agita durante 30 minutos, se añade entonces una disolución de 13 ml (94 mmoles) de metilmalonato de dietilo en 50 ml de etanol, y se agita una noche en temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en acetato de etilo, agua y ácido acético para llevar el pH a 6. El precipitado se filtra, después se lava sucesivamente con agua, isopropanol, éter dietílico y finalmente pentano. Se obtienen 7 g (Rdto = 60%) de producto esperado en forma de un sólido beige.

25 CCM : Rf=0,20 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo-diclorometano-metanol 50-40-10)

1H-RMN (DMSO d_6) : δ ppm 1,73 (s, 3H, C-CH_3) ; 7,88 (s, N=CH-N).

SM : 127 (MH+); 125 (M-H-).

30 Síntesis de 4,6-dibromo-5-metil-pirimidina



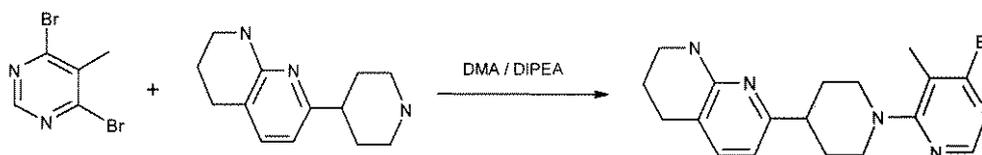
35 Una mezcla de 6 g (47,6 mmoles) de 5-metil-4,6-dihidroxi-pirimidina en 18 g de oxibromuro de fósforo se lleva hasta 200°C durante 3 horas. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se recoge con una mezcla de agua helada y bicarbonato de sodio, y se extrae en acetato de etilo, las fases orgánicas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 9 g (Rdto = 75%) de un sólido beige.

CCM : Rf=0,27 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-pentano 50-50)

1H-RMN (CDCl_3) : δ ppm 2,58(s, 3H, C-CH_3) ; 8,51 (s, N=CH-N).

SM : 253-255 (MH+).

40 Síntesis de 6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-metil-4-bromopirimidina



En un matraz, que contiene 8 g (36,8 mmoles) de 4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidina libre de sales, se añaden 70 ml de dimetilacetamida, 7,56 g (30 mmoles) de 4,6-dibromo-5-metil-pirimidina en disolución en 40 ml

de dimetilacetamida, y 14 ml de diisopropiletilamina. Esta mezcla se calienta a 140°C durante 4 horas, después se concentra hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo obtenido se recoge con una mezcla de agua, acetato de etilo y una disolución de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se separa, y la fase acuosa se reextrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, después el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El sólido obtenido se lava varias veces con éter diisopropílico, después con pentano, y se obtienen 7,7 g del producto esperado en forma de un polvo marrón claro. El filtrado se concentra hasta sequedad, después se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (100%) y después de acetato de etilo-metanol (95-5). Se obtienen 533 mg de producto esperado en forma de un polvo amarillo. (Rdto global = 70%).

10 Preparación de naftiridina en forma de amina libre:

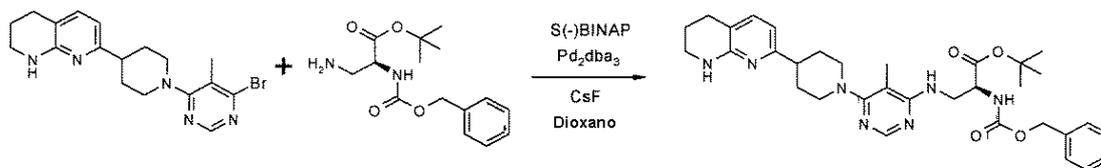
Se desplazan 22 g de naftiridina de su sal con 6 equivalentes másicos de resina básica Amberlist A21 (resina del tipo R-NMe₂) en una mezcla CH₂Cl₂/MeOH/AcOEt 1/1/1 con agitación durante 30 minutos. Se lava anteriormente la resina y se deja hinchar 20 minutos en esta mezcla de disolvente. Esta operación debe repetirse 3 veces para que el desplazamiento de la sal sea total. Después de la filtración de la resina, y evaporación de los disolventes, se obtienen 8 g (36,8 mmoles) de naftiridina libre.

CCM : Rf=0,33 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo (100%)).

1H-RMN (DMSO-d₆) : δ 1,7 a 1,85 (m, 6H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂) ; 2,23 (s, 3H, CH₃-) ; 2,60 (m, 3H, CH₂-CH-CH₂, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,23 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 2,97 y 3,92 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 6,3 y 7,05 (2d, 2H, CH=CH naftiridina) ; 8,28 (s, 1H, N=CH-N).

20 SM (FAB) : 388(M) ; 389(MH+)

Síntesis de 3-[[5-metil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo).



25 Se calienta a reflujo una mezcla de 620 mg (1,6 mmoles) de 4-bromo-5-metil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-pirimidina, 565 mg (1,92 mmoles) de 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) (preparado según J. Med. Chem. (2001), 44(8), 1158-1176), 340 mg (2,25 mmoles) de fluoruro de cesio, 73 mg (0,08 mmoles) de tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0), y 100 mg (0,16 mmoles) de S(-)-2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo en 50 ml de dioxano durante 5 horas. Se enfría, y después se añaden de nuevo 280 mg (0,96 mmoles) de 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo), 340 mg (2,25 mmoles) de fluoruro de cesio, 73 mg (0,08 mmoles) de tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0), y 100 mg (0,16 mmoles) de S(-)-2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo, y se calienta a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en acetato de etilo, agua y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía una primera vez sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo-cloruro de metileno-trietilamina-metanol de 50-50-0-0 a 50-50-2-2. El producto obtenido se cromatografía una segunda vez sobre alúmina eluyendo con una mezcla de heptano-cloruro de metileno 50-50, después acetato de etilo-éter diisopropílico 50-50. Se obtienen 360 mg (Rdto = 37%) de producto esperado en forma de sólido amorfo blanco.

CCM : Rf= 0,20 (gel de sílice, eluyente : cloruro de metileno-metanol 95-5).

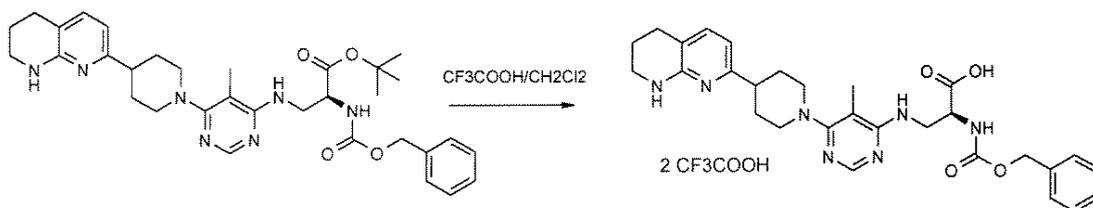
40 IR (CHCl₃) : 3435 (NH) ; 1717 (C=O) ; 1583,1555,1501 cm⁻¹ (Heterociclo+Aromático+Amido).

1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,47 (s, 9H, tBu) ; 1,94 (s, 3H, C-CH₃) ; 1,75 a 2,05(m, 6H, CH₂-CH₂-CH₂-NH y CH₂-CH-CH₂) ; 2,60 a 2,77 (m, 3H, CH₂-CH-CH₂ y CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,93 y 3,90 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,42 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 3,66 (m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,45 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,95, 5,25 y 6,20 (3m, 3H, CH₂-CH₂-CH₂-NH, NH-CH₂-CH-NH, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,12 (s, 2H, CH₂-Ph) ; 7,35 (m, 5H, Ph) ; 8,29 ppm (s, N=CH-N).

45 SM : 602 (MH+); 546 (MH-tBu+); 412 (MH-COOCH₂Ph+).

[α _D] (0,625% EtOH) : -4,5°

Síntesis de bis(trifluoroacetato) de 3-[[5-metil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alanina



- 5 Se agitan 350 mg (0,58 mmoles) de 3-[[[5-metil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) en 15 ml de diclorometano con 3 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyendo $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-H}_2\text{O-AcOH}$ 90-10-1-1). Se añade tolueno, y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en un mínimo de diclorometano con un poco de metanol, después se vierte sobre éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 330 mg (Rdto = 73% expresado como ditrifluoroacetato) de producto esperado en forma de un sólido blanco.

CCM : Rf=0,44 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1)

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : δ 1,96 (s, 3H, C- CH_3) ; 1,80 a 2,05 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ y $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$) ; 2,76 (t, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$) ; 2,96 (t, 1H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$) 3,21 y 3,83 (2m, 4H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$) ; 3,50 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$) ; 3,83, y 4,05 (2m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH-NH}$) ; 4,54 (q, 1H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH-NH}$) ; 5,50 (s, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-Ph}$) ; 6,40 (d, 1H, H naftiridina) ; 6,55 (dl, 1H, NH) ; 7,28 (m, 5H, Ph) ; 7,45 (ml, 1H, NH) ; 8,22 (d, 1H, H naftiridina), 8,22 (s, 1H, N= CH-N) ; 9,62 ppm (sl, 1H).
- 15 SM : 546 (MH+) ; 412 (MH- COOCH_2Ph) ; 544- (M-H-) ; 436- (544- OCH_2Ph -) ; 1089- (2M-H-)

$[\alpha_D]$ (0,60% MeOH) :-14,0.

Ejemplo de referencia 7

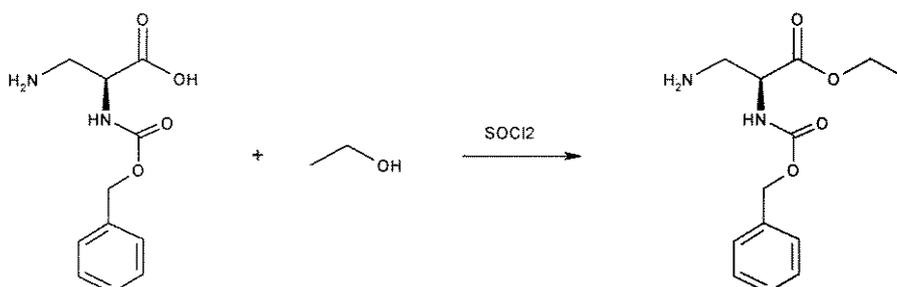
Preparación de la naftiridina en forma de amina libre:

- 20 Se desplazan 22 g de naftiridina de su sal por 6 equivalentes másicos de resina básica Amberlist A21 (resina del tipo R-NMe₂) en una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOEt}$ 1/1/1 con agitación durante 30 minutos. Se lava anteriormente la resina, y se deja hinchar 20 minutos en esta mezcla de disolvente. Esta operación debe repetirse 3 veces para que el desplazamiento de la sal sea total. Después de la filtración de la resina, y evaporación de los disolventes, se obtienen 8 g (36,8 mmoles) de naftiridina libre.

CCM : Rf=0,33 [gel de sílice, eluyente : acetato de etilo (100%)]

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) : δ 1,7 a 1,85 (m, 6H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_2$) ; 2,23 (s, 3H, CH_3 -) ; 2,60 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$) ; 3,23 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$) ; 2,97 y 3,92 (2m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2$) ; 6,3 y 7,05 (2d, 2H, CH=CH naftiridina) ; 8,28 (s, 1H, N= CH-N).
- SM (FAB) : (tr=0,50 min y 2,80 min): 388(M) ; 389 (MH+)

Síntesis de N-(alfa)-Z-L,2-3-diaminopropionato de etilo



- 30 En un matraz, que contiene 26 ml de etanol absoluto, se añaden gota a gota y a 0°C 12 ml (168 mmoles) de cloruro de tionilo. Esta mezcla se agita durante veinte minutos a TA, después se añade, en pequeñas cantidades, 2 g (8,4 mmoles) de ácido N-(alfa)-Z-L,2-3-diamino-propiónico, apareciendo una turbidez blanca.

- 35 Entonces, la mezcla de reacción se lleva a reflujo (78°C) durante 2 horas (después de algunos minutos de calefacción, la disolución se vuelve clara).

Después de enfriar, la disolución se concentra hasta sequedad, se obtiene un líquido amarillo al cual se añade éter isopropílico. El producto esperado se espesa, se elimina entonces el sobrenadante, y el residuo se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y disolución de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se separa, y la fase acuosa se extrae de nuevo en acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio,

después el disolvente se evapora a vacío. Se obtienen 1,4 g de un aceite amarillo pálido, que es el éster en forma de amina libre (rendimiento = 63 %).

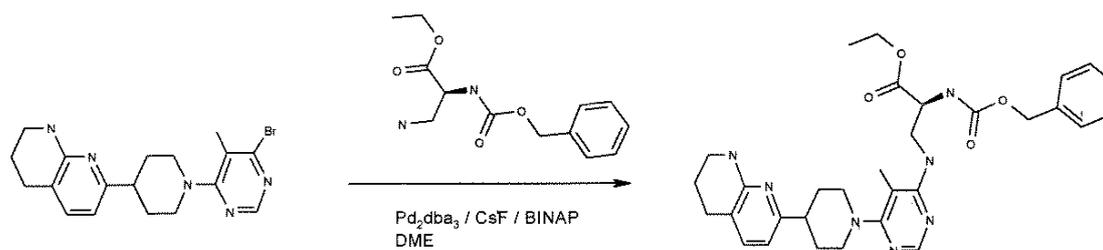
CCM : Rf = 0,41 [Gel de sílice, eluyente : cloruro de metileno-metanol (85-15) y 2% de agua-ácido acético(1-1)].

5 1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,33 (t, 3H, CH₃-CH₂-O) ; 2,53 (m, 2H, NH₂-CH₂-CH) 3,15 (m, 2H, NH₂-CH₂-CH) ; 4,22 (q, 2H, CH₃-CH₂-O) ; 4,42 (m, 1H, NH₂-CH₂-CH-NH) ; 5,85 (m, 1H, CH-NH-CO) ; 5,15 (s, 2H, O-CH₂-Ph) ; 7,35 (m, 5H, Ph)

SM (FAB) : (tr = 0,51 min y 1,2 min) : 267(MH⁺) ; 533(2MH⁺)

[α]_D (CHCl₃) = +6,336

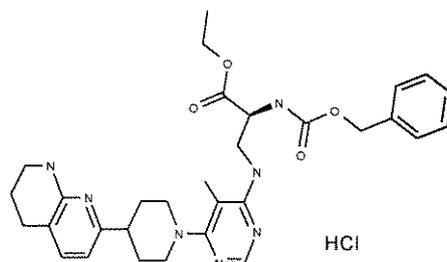
Síntesis de 3-[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-metil-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de etilo



10 Una mezcla de 1,9 g (4,9 mmoles) de 6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-metil-4-bromo-pirimidina y 1,62 g (6,08 mmoles) de 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de etilo, en presencia de 1,06 g (6,86 mmoles) de fluoruro de cesio, 310 mg (490 μmoles) de (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) y 230 mg (245 μmoles) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) en 40 ml de 1,2-dimetoxietano, se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción, después, se deja volver hasta temperatura ambiente para añadir 230 mg (245 μmoles) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y después se lleva de nuevo a reflujo durante 16 horas.

15 Después de enfriar, la disolución se concentra hasta sequedad, después se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta, y la fase acuosa se extrae en acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, y se evapora hasta sequedad a vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo 100%. Se obtienen 1,15 g del producto esperado en forma de aceite amarillo pálido (rendimiento = 40 %)

20 CCM : Rf= 0,16 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo 100 %)



M W =610,15
M F =C₃₁H₃₉N₇O₄.HCl

25 1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,25 (t, 3H, CH₃-CH₂-O) ; 1,80 a 2,05 (m, 9H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂, CH₃-C=C-) ; 2,72 (m, 3H, CH₂-CH-CH₂, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 2,95 y 3,93 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,45 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,68 (d, 2H, NH-CH₂-CH-NH) 4,23 (t, 2H, CH₃-CH₂-O) ; 4,45 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,10 y 5,17 (sist. AB, 2H, O-CH₂-Ph) ; -6,41 y 7,18 (2d, 2H, CH=CH naftiridina) ; 7,35 (m, 5H, Ph) ; 8,27 (s, 1H, N=CH-N).

HPLC/SM : (tr = 0,48 min y 2,9 min) : 574 (MH⁺) ; 440 [MH - Z⁺] ; 287 [MH - (tBu - Z⁺)]

[α]_D (CHCl₃) = + 0,788

30 Formación del clorhidrato:

35 Se solubilizan 1,15 g de 3-[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-metil-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de etilo en un mínimo de cloruro de metileno. Esta disolución se vierte sobre un éter etílico, (la disolución debe quedar transparente). Se añade después, gota a gota, con agitación, 2,65 ml de HCl 2N diluido en un poco de éter etílico. El clorhidrato se espesa, se elimina el sobrenadante, después el residuo se cristaliza en éter isopropílico. Se obtiene entonces un sólido que se filtra, se aclara con éter, después con pentano. Después de secar, se obtienen 890 mg de un polvo amarillo pálido (rendimiento = 73%)

Ejemplo de referencia 8

Preparación de la naftiridina en forma de amina libre:

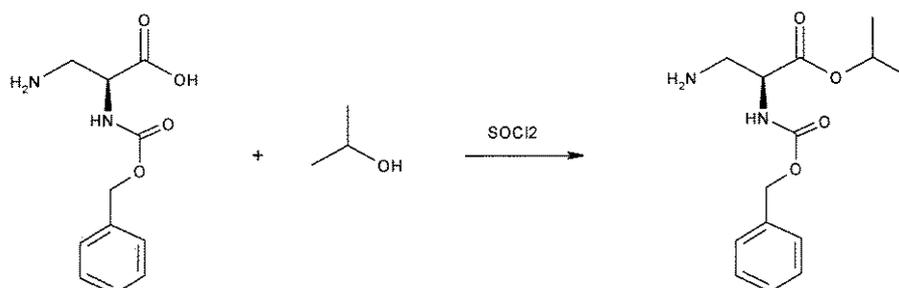
5 Se desplazan 22 g de naftiridina de su sal mediante 6 equivalentes másicos de resina básica Amberlist A21 (resina del tipo R-NMe₂) en una mezcla CH₂Cl₂/MeOH/AcOEt 1/1/1 con agitación durante 30 minutos. Se lava anteriormente la resina, y se deja hinchar 20 minutos en esta mezcla de disolvente. Esta operación debe repetirse 3 veces para que el desplazamiento de la sal sea total. Después de filtrar la resina, y evaporar los disolventes, se obtienen 8 g (36,8 mmoles) de naftiridina libre.

CCM : Rf=0,33 [gel de sílice, eluyente : acetato de etilo (100%)]

10 1H-RMN (DMSO-d₆) : δ 1,7 a 1,85 (m, 6H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂) ; 2,23 (s, 3H, CH₃-) ; 2,60 (m, 3H, CH₂-CH-CH₂, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,23 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 2,97 y 3,92 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂); 6,3 y 7,05 (2d, 2H, CH=CH naftiridina) ; 8,28 (s, 1H, N=CH-N).

SM (FAB) : (tr = 0,50 min y 2,80 min): 388 (M) ; 389 (MH+)

Síntesis de N-(alfa)-Z-L,2-3-diaminopropionato de isopropilo



15 En un matraz, que contiene 125 ml de isopropanol, se añaden gota a gota y a 0°C 46 ml (840 mmoles) de cloruro de tionilo. Esta mezcla se agita durante 20 minutos a TA, después se añaden en pequeñas cantidades 10 g (42 mmoles) de ácido N-(alfa)-Z-L,2-3-diaminopropiónico, apareciendo una turbidez blanca.

La mezcla de reacción se lleva a reflujo (78°C) durante 2 horas (después algunos minutos de calentamiento, la disolución se vuelve transparente).

20 Después de enfriar, la disolución se concentra hasta sequedad, se obtiene un líquido amarillo al cual se añade éter isopropílico. El producto esperado se espesa, se elimina entonces el sobrenadante, y el residuo se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y disolución de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se separa, y la fase acuosa se extrae de nuevo en acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, después el disolvente se evapora a vacío. Se obtienen 7,4 g de un polvo blanco, que es el éster en forma de amina libre (rendimiento = 42%).

25

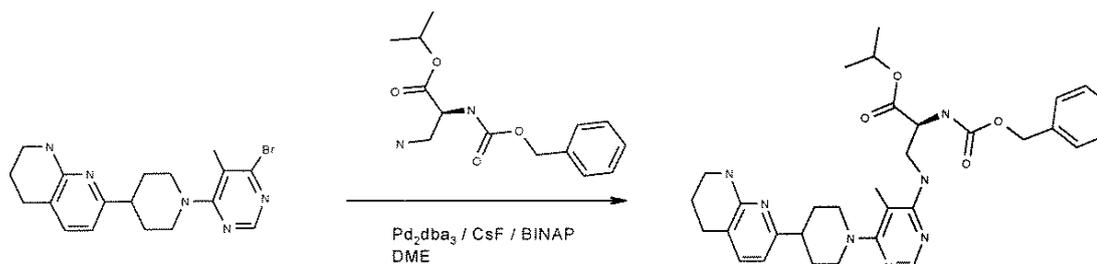
CCM : Rf = 0,5 [Gel de sílice, eluyente : cloruro de metileno-metanol (85-15) y 2% de agua-ácido acético(1-1)].

1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,25 (d, 6H, CH₃-CH-CH₃) ; 1,60 (m, 2H, NH₂-CH₂-CH) 3,10 (m, 2H, NH₂-CH₂-CH) ; 4,35 (m, 1H, NH₂-CH₂-CH-NH) 5,10 (m, 1H, CH₃-CH-CH₃) ; 5,15 (s, 2H, O-CH₂-Ph) ;5,2 (m,1H, CH-NH-CO), 7,37 (m, 5H, Ph).

SM (FAB) : (tr = 0,52 min y 2,09 min): 281 (MH+) ; 239(MH-ipr+)

30 [α]_D (CHCl₃) = +15,02

Síntesis de 3-[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-metil-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de isopropilo.



35 Una mezcla de 1,5 g (3,86 mmoles) de 6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-metil-4-bromo-pirimidina y 1,30 g (4,63 mmoles) de 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de isopropilo, en presencia de 825 mg (5,41 mmoles) de fluoruro de cesio, 241 mg (386 μmoles) de (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 180 mg (193 μmoles) de tris(dibenciliden-acetona)dipaladio(0) en 40 ml de 1,2-dimetoxietano, se calienta a reflujo durante 5

horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se devuelve hasta temperatura para añadir 180 mg (245 μ moles) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y después se lleva de nuevo a reflujo durante 16 horas.

Al día siguiente, se calienta otras 9 horas después de haber añadido 180 mg (193 μ moles) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0). Después de enfriar, la disolución se concentra hasta sequedad, después se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta, y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, y se evaporan hasta sequedad a vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo 100%. Se obtienen 1,52 g de producto esperado en forma de cristales amarillo pálido (rendimiento = 50%).

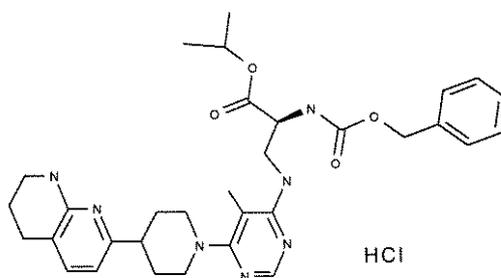
CCM : Rf = 0,18 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo 100 %)

1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,27 (d, 6H, CH₃-CH-CH₃) ; 1,83 a 2,05 (m, 9H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂, CH₃-C=C-) ; 2,72 (m, 3H, CH₂-CH-CH₂, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 2,95 y 3,93 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,45 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,68 (d, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,50 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,07 (m, 1H, CH₃-CH-CH₃) ; 5,12 (s, 2H, O-CH₂-Ph) ; 6,42 y 7,18 (2d, 2H, CH=CH naftiridina) ; 7,35 (m, 5H, Ph) ; 8,28 (s, 1H, N=CH-N).

HPLC/SM : (tr = 0,48 min y 3,03 min) : 588 (MH⁺) ; 454 [MH - Z⁺] ; 412 [MH - (ipr - Z)⁺]

15 $[\alpha]_D$ (CHCl₃) = + 0,7655

Formación del clorhidrato:



M W = 624,19
M F = C₃₂H₄₁N₇O₄.HCl

Se solubilizan 3,8 g de 3-[[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-metil-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de isopropilo en 20 ml de cloruro de metileno. Esta disolución se vierte sobre éter etílico (la disolución debe quedar transparente). Se añaden después, gota a gota con agitación, 3,23 ml de HCl 2N diluido en un poco de éter etílico. El clorhidrato se espesa, se elimina el sobrenadante, después el residuo se cristaliza en éter isopropílico. Se obtiene entonces un sólido que se filtra, se aclara con éter y después con pentano. Después de secar, se obtienen 3,44 g de un polvo blanco. (rendimiento = 85%).

Ejemplo de referencia 9

25 Síntesis de 4,6-dibromo-5-etil-pirimidina



Una mezcla de 2,8 g (20 mmoles) de 5-etil-4,6-dihidroxi-pirimidina (comercializada por Aldrich) y 8,85 g (31 mmoles) de oxibromuro de fósforo se lleva a 160°C durante 1 hora. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de hielo, disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Se decanta, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se elimina por evaporación a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano 100% hasta heptano-acetato de etilo 50-50. Se obtienen 3,92 g (Rdto = 74%) de un sólido marrón claro del producto esperado que se utiliza tal cual a continuación.

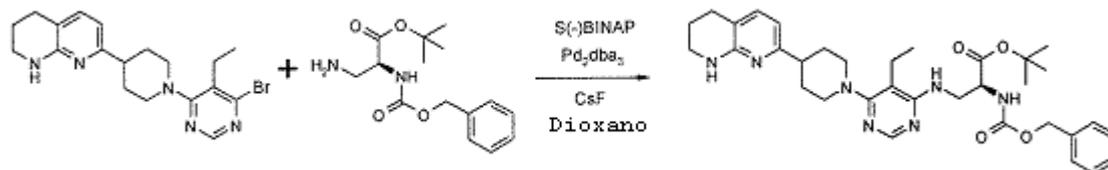
CCM : Rf = 0,5 (gel de sílice, eluyente : heptano-acetato de etilo 90-10)

35 IR (CHCl₃) : 1538 ; 1503 (C=C, C=N)

1H-RMN (DMSO-d₆) : δ 1,16 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 2,86 (q, 2H, CH₂-CH₃) ; 8,63 ppm (s, 1H, N=CH-N)

SM : 266 (MH⁺) ; 249 (MH-CH₃⁺) ; 184 (MH-HBr⁺)

Síntesis de 4-bromo-5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-pirimidina



Se agita una mezcla de 3,67 g (6,45 mmoles) de tris(trifluoroacetato) de 1,2,3,4-tetrahydro-7-(4-piperidinil)-1,8-naftiridina (preparado según las patentes EP1065207 o WO 0078317) y 25 g de resina Amberlist A-21 (de Fluka 06424, lavada previamente con disolución de diclorometano-acetato de etilo-metanol 1-1-1) en 150 ml de disolución de diclorometano-acetato de etilo-metanol 1-1-1 a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtra, la resina se lava con la disolución ternaria. El filtrado obtenido se agita a temperatura ambiente durante 1 hora en presencia de 25 g de resina Amberlist A-21 tratada como antes; esta operación se repite una tercera vez. El filtrado así obtenido se concentra hasta sequedad a presión reducida (2 kPa) dando 1,4 g de amina libre. Se añaden a este residuo 2,06 g (7,74 mmoles) de 4,6-dibromo-5-etil-pirimidina, 200 ml de dimetilacetamida y 5 ml de diisopropiletilamina, y se lleva a 100°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en acetato de etilo, agua y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano 100 % hasta heptano-acetato de etilo 50-50. Se obtienen 1,5 g (Rdto = 58%) de producto esperado en forma de un sólido beige.

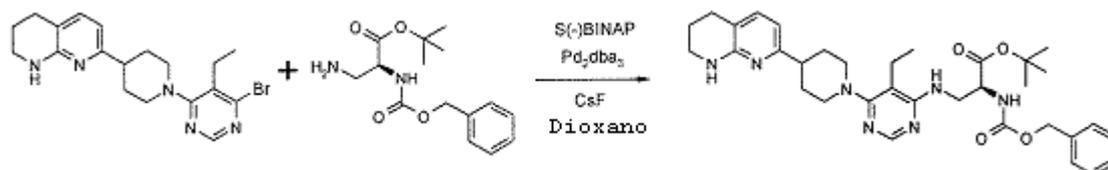
CCM : Rf = 0,5 (alúmina, eluyente : heptano-acetato de etilo 50-50)

IR (CHCl₃) : 3440 (NH) ; 1596, 1586, 1547, 1508, 1480 cm⁻¹ (Heterociclo+Aromático)

1H-RMN (DMSO-d₆) : δ 1,23 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,75 (m, 6H, CH₂-CH₂-CH₂-NH, CH₂-CH-CH₂) ; 2,67 (m, 5H, CH₂-CH₃, CH₂-CH-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 3,02 (t, 2H, CH₂-CH₂-N) ; 3,23 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 3,90 (d, 2H, CH₂-CH₂-N) ; 6,20 (s, 1H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 6,30 y 7,04 (2d, 2H, H naftiridina) ; 8,27 ppm (s, N=CH-N).

SM : 403 (MH⁺).

Síntesis de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo).



Se calienta a reflujo una mezcla de 317 mg (0,79 mmoles) de 4-bromo-5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-pirimidina, 279 mg (0,95 mmoles) de 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) (preparado según J. Med. Chem. (2001), 44(8), 1158-1176), 168 mg (1,11 mmoles) de fluoruro de cesio, 36 mg (0,04 mmoles) de tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0), 49 mg (0,08 mmoles) de S(-)-2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo en 11 ml de dioxano, durante 21 horas. Se enfría y después se añaden de nuevo 140 mg (0,48 mmoles) de 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo), 168 mg (1,11 mmoles) de fluoruro de cesio, 36 mg (0,04 mmoles) de tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0), y 49 mg (0,08 mmoles) de S(-)-2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo en 2 ml de dioxano, y se calienta a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en acetato de etilo, agua y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano-acetato de etilo-metanol 50-50-0, 25-75-0, 0-100-0 y finalmente 0-100-3. Se obtienen 400 mg (Rdto = 83%) de producto esperado en forma de aceite.

CCM : Rf = 0,55 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo-metanol-trietilamina 95-2-2).

IR (CHCl₃) : 3435 (NH); 1717 (C=O) ; 1583,1555,1501 cm⁻¹ (Heterociclo+Aromático+Amido).

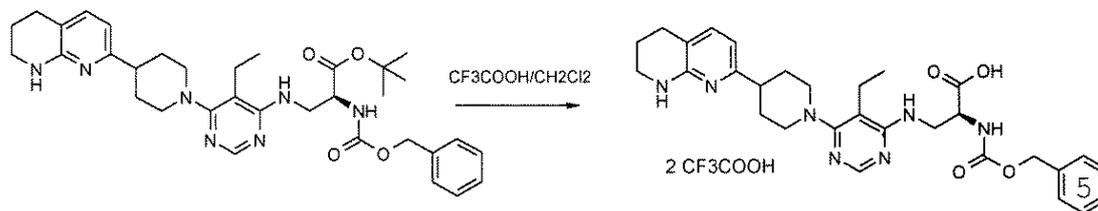
1H-RMN (DMSO-d₆) : δ 1,06 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,31 (s, 9H, tBu) ; 1,75 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 1,77 (m, 4H, CH₂-CH-CH₂) ; 2,46 (m, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,53 (m, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 2,62 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,83 y 3,44 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,24 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 3,72 (m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,23 (q, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,02 (s, 2H, CH₂-Ph) ; 6,24 (s, 1H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 6,30 y 7,06 (2d, 2H, H naftiridina) ; 6,36 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 7,34 (m, 5H, Ph) ; 7,62 (d, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 8,11 ppm (s, N=CH-N).

SM : 616 (MH⁺); 560 (MH-tBu⁺); 426 (MH-COOCH₂F⁺).

[α_D] (1% CHCl₃) : +2,4°

$[\alpha_D]$ (1,05% EtOH) :-6,1°

Síntesis de bis(trifluoroacetato) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alanina



- 5 Se agitan 475 mg (0,77 mmoles) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) en 15 ml de diclorometano con 3,5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente : CH₂Cl₂-MeOH-H₂O-AcOH 90-10-1-1). Se añade tolueno, y se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano con un poco de metanol, después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 368 mg (Rdto = 61% expresado como ditrifluoroacetato) de producto esperado en forma de un sólido amorfo.

CCM : Rf=0,33 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1)

IR (CHCl₃) : 1677 (C=O) ; 1625 ; 1587 ; 1492 cm⁻¹ (Sistema conjugado+Aromático).

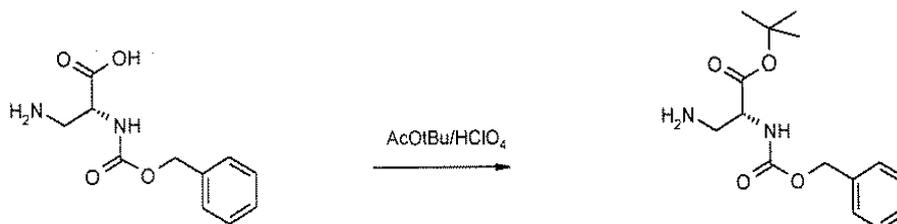
- 15 1H-RMN (DMSO-d₆) : δ 1,04 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,77 y 1,90 (2m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH-) ; 1,81 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-) ; 2,45 (q, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,73 (t, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-) ; 2,78 (t, 1H, N-CH₂-CH₂-CH-) ; 2,87 y 3,48 (2m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH-) ; 3,23 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-) ; 3,58 y 3,83 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,28 (q, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,01 (sist. AB, 2H, O-CH₂-Ph) ; 6,65 (d, 1H, H naftiridina) ; 6,55 (sl, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 7,33 (m, 5H, Ph) ; 7,68 (d, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 7,58 (d, 1H, H naftiridina) ; 8,15 (s, 1H, N=CH-N) ; 6,24 ppm (sl, 1H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-).

- 20 SM : 560 (MH+) ; 426 (MH-COOCH₂Ph+) ; 558- (M-H-) ; 450- (558-OCH₂Ph-) ; 1117- (2M-H-)

$[\alpha_D]$ (1% CHCl₃) :+2,4°

Ejemplo de referencia 10

N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1 dimetiletilo)

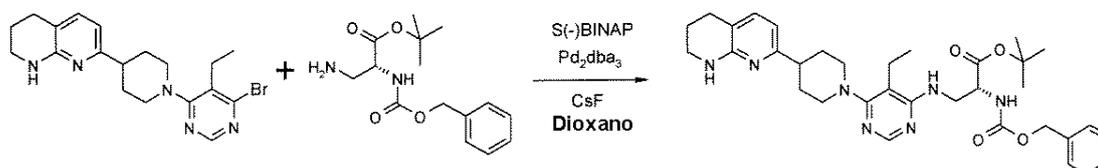


- 25 Se añade, a 480 mg (2 mmoles) de ácido N-[(fenilmetoxi)carbonil]alánico, en 15 ml de acetato de tercbutilo, gota a gota, 1 ml de ácido perclórico. La mezcla bifásica se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se recoge en acetato de etilo, agua y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano-acetato de etilo-metanol 100-0-0, 0-100-0 y finalmente 0-95-05. Se obtienen 50 mg (Rdto = 10%) de producto esperado en forma de aceite.

CCM : Rf=0,20 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1)

$[\alpha_D]$ (1,25 % CHCl₃) :-9,0°

Síntesis de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo)



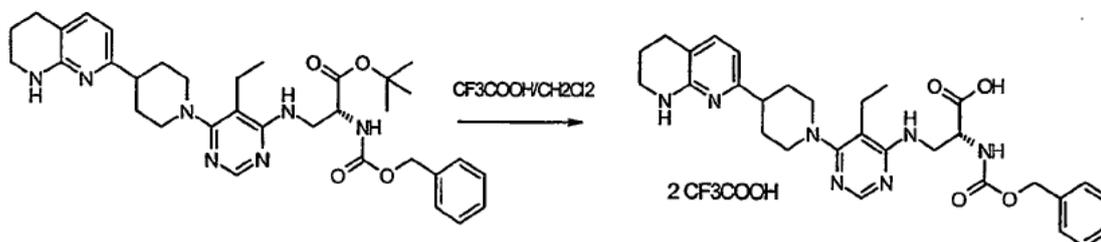
Se calienta a reflujo una mezcla de 200 mg (0,5 mmoles) de 4-bromo-5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-pirimidina, 50 mg (0,17 mmoles) de (D) 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo), 40 mg (0,26 mmoles) de fluoruro de cesio, 15 mg (0,016 mmoles) de tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0), 20 mg (0,032 mmoles) de 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo en 20 ml de dioxano, durante 5 horas. Se enfría, y después se añaden de nuevo 15 mg (0,16 mmoles) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y se calienta a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en acetato de etilo, agua y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía una primera vez sobre alúmina eluyendo con un gradiente de acetato de etilo-éter diisopropílico-cloruro de metileno 50-50-50, 10-50-50, y finalmente 10-20-70, después sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. Se obtienen 40 mg (Rdto = 38%) de producto esperado en forma de aceite.

CCM : Rf= 0,25 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo).

SM : 616 (MH+) ; 560 (MH-tBu+).

$[\alpha_D]$ (1,0% CHCl₃) : -2,4

- 15 Síntesis de bis(trifluoroacetato) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alanina



Se agitan 40 mg (0,77 mmoles) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) en 10 ml de diclorometano con 1 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂-MeOH-H₂O-AcOH 90-10-1-1). Se añade tolueno, y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla CH₂Cl₂-MeOH-H₂O-AcOH 90-10-1-1. Se obtienen 25 mg (Rdto = 48% expresado como ditrifluoroacetato) de producto esperado en forma de un sólido amorfo.

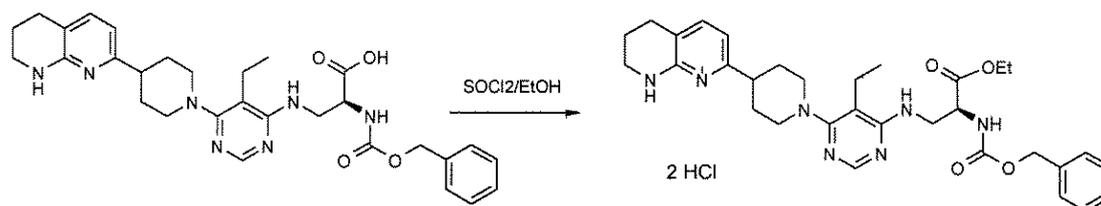
- 25 CCM : Rf = 0,10 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1)

SM : 560 (MH+) ; 426 (MH-COOCH₂Ph+); 558- (M-H) ; 450- (558 OCH₂Ph-) ; 1117- (2M-H-)

$[\alpha_D]$ (1,75% CHCl₃) : -6,0

Ejemplo de referencia 11

- 30 Diclorhidrato de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de etilo



Se añaden, a 5 ml de etanol enfriado a -12°C en atmósfera de nitrógeno, 160 µl (2,19 mmoles) de cloruro de tionilo, y la mezcla se agita durante 30 minutos. Se añade entonces una disolución de 354 mg (0,45 mmoles) de bis(trifluoroacetato) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alanina en 13 ml de etanol. La mezcla se agita durante 30 minutos a -12°C, y después se deja volver a temperatura ambiente, y finalmente se calienta a 40°C durante 4 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se cristaliza en una mezcla de éter diisopropílico y pentano, y se filtra el sólido. Se obtienen 284 mg (Rdto = 95%) de producto esperado en forma de un sólido beige amorfo.

- 40 CCM : Rf=0,4 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1)

IR (CHCl₃) : 3400-3000 (OH, NH) ; 1719 (C=O) ; 1654 ; 1623 ; 1580 ; 1504 cm⁻¹(C=C, C=N, aromático)

1H-RMN (DMSO-d6) : δ 1,09 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,14 (t, 3H, O-CH₂-CH₃) ; 1,85 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 1,85 y 2,00 (2m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH) ; 2,48 (m, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,75 (t, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 2,92 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-CH) ; 3,03 y 3,57 (2m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH) ; 3,44 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,76 y 3,87 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,07 (q, 2H, O-CH₂-CH₃) ; 4,39 (q, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,03 (s, 2H, O-CH₂-Ph) ; 6,62 (d, 1H, H naftiridina) ; 6,86 (sl, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 7,30 (m, 5H, Ph) ; 7,33 (sl, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 7,58 (d, 1H, H naftiridina) ; 8,20 ppm (s, 1H, N=CH-N).

SM : 588 (MH+) ; 454 (MH-COOCH₂Ph+) ; 426 (454-C₂H₄+).

[α _D] (1% CHCl₃) : +4

Ejemplo de referencia 12

10 N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de etilo



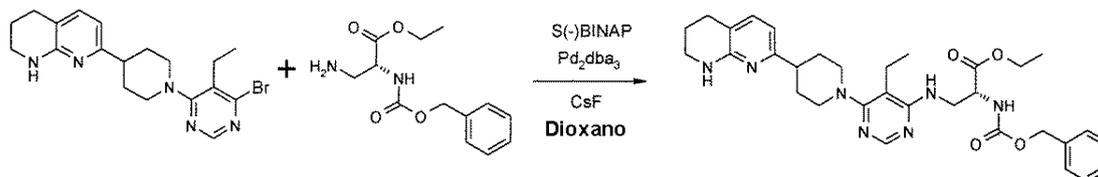
15 Se añaden, a 12 ml de etanol enfriado a 0°C en una atmósfera de nitrógeno, 6 ml (63 mmoles) de cloruro de tionilo, y la mezcla se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añade entonces una disolución de 950 mg (4 mmoles) de ácido N-[(fenilmetoxi)carbonil]alánico en 5 ml de etanol. La mezcla se agita a reflujo durante 1 hora en nitrógeno. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se cristaliza en una mezcla de éter diisopropílico y pentano, y se filtra el sólido. El sólido obtenido se recoge en acetato de etilo, agua y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se obtienen 535 mg (Rdto = 50%) de producto esperado en forma de un aceite incoloro.

CCM : Rf=0,4 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1)

20 HPLC/SM : (tr = 0,5 y 1,4min) 267 (MH+).

[α _D] (1,0 % CHCl₃) :-11,2

Síntesis de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de etilo.



25 Se calienta a reflujo una mezcla de 320 mg (0,8 mmoles) de 4-bromo-5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-pirimidina, 215 mg (1,04 mmoles) de (D) 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de etilo, 190 mg (1,25 mmoles) de fluoruro de cesio, 37 mg (0,04 mmoles) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 50 mg (0,08 mmoles) de S(-)-2,2'-bi(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo en 15 ml de dioxano, durante 5 horas. Se enfría, y después se añaden de nuevo 37 mg (0,04 mmoles) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y se calienta a reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en acetato de etilo, agua y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre alúmina, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo-éter diisopropílico-cloruro de metileno 50-50-50, 10-50-50 y finalmente 10-20-70. Se obtienen 260 mg (Rdto = 55%) de producto esperado en forma de aceite.

35 CCM : Rf = 0,25 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo).

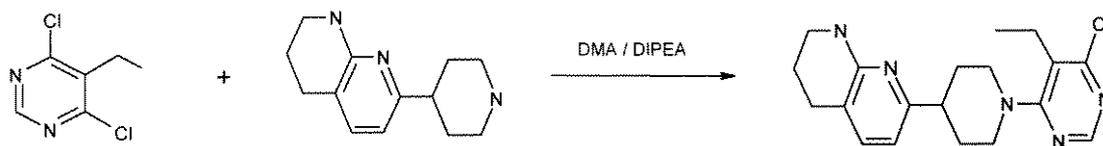
40 1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,16 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,27 (t, 3H, O-CH₂-CH₃) ; 1,85 a 2,00 (m, 6H, N-CH₂-CH₂-CH y NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 2,46 (m, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,75 (t, 3H, NH-CH₂-CH₂-CH₂ y N-CH₂-CH₂-CH) ; 3,89 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,47 y 3,61 (2m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH) ; 3,00 y 3,98 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,22 (m, 2H, O-CH₂-CH₃) ; 4,54 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,13 (s, 2H, O-CH₂-Ph) ; 6,43 (d, 1H, H naftiridina) ; 7,22 (d, 1H, H naftiridina) ; 7,35 (m, 5H, Ph) ; 8,27 ppm (s, 1H, N=CH-N).

SM : 588 (MH+) ; 454 (MH-COOCH₂Ph+).

[α _D] (1,3% CHCl₃) :-6,0

Ejemplo de referencia 13

Síntesis de 6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-etil-4-cloro-pirimidina



En un matraz, que contiene 12,5 g (57,5 mmoles) de 4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidina libre de su sal, se añaden 80 ml de dimetilacetamida, 11,8 g (30 mmoles) de 4,6-dicloro-5-etil-pirimidina en disolución en 40 ml de dimetilacetamida y 24 ml de diisopropiletilamina. Esta mezcla se calienta a 140°C durante 5 horas, después se concentra hasta sequedad a vacío. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de agua, acetato etilo y una disolución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se separa, y la fase acuosa se reextrae en acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, y después el disolvente se evapora a vacío para dar 15,5 g de un aceite anaranjado. Este aceite se solubiliza en un mínimo de cloruro de metileno y se precipita en éter isopropílico; se obtienen 9 g de producto esperado en forma de un polvo beige. El filtrado se concentra hasta sequedad, y después se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano (100%), acetato de etilo-ciclohexano (50-50), y después acetato de etil-ciclohexano (70-30).

Se obtienen 3 g de producto esperado en forma de un polvo amarillo pálido. (Rdto = 58%)

Preparación de la naftiridina en forma de amina libre:

Se desplazan 28,5 g de naftiridina de su sal por 6 equivalentes másicos de resina básica Amberlist A21 (resina del tipo R-NMe₂) en una mezcla CH₂Cl₂/MeOH/AcOEt 1/1/1 con agitación durante 30 minutos. Se lava anteriormente la resina, y se deja hinchar 20 minutos en esta mezcla de disolvente.

Esta operación debe repetirse 3 veces para que el desplazamiento de la sal sea total.

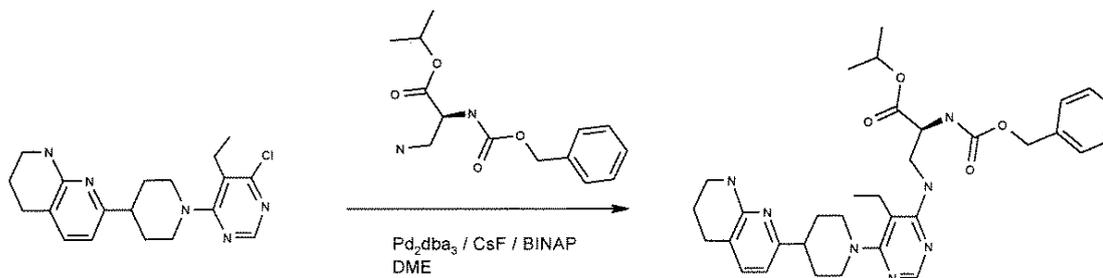
Después de filtrar la resina y evaporar los disolventes, se obtienen 12,5 g (57,5 mmoles) de naftiridina libre.

CCM R_f = 0,32 [gel de sílice, eluyente : acetato de etilo (100%)]

¹H-RMN (): δ 1,32 (t, 3H, CH₃-CH₂); 1,81 a 2,05 (m, 6H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂); 2,70 (m, 5H, CH₂-CH-CH₂, NH-CH₂-CH₂-CH₂, CH₃-CH₂); 3,43 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂); 3,05 y 3,97 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂); 6,4 y 7,12 (2d, 2H, CH=CH naftiridina); 8,37 (s, 1H, N=CH-N).

HPLC / SM : (tr = 0,51 min y 2,93 min) : 358 (MH⁺)

Síntesis de 3-[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-etil-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de isopropilo.



Se calienta a reflujo una mezcla de 1 g (2,79 mmoles) de 6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-etil-4-cloropirimidina y 940 mg (3,35 mmoles) de 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de isopropilo, en presencia de 594 mg (3,91 mmoles) de fluoruro de cesio, 174 mg (279 μmoles) de (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 130 mg (140 μmoles) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) en 35 ml de 1,2-dimetoxietano durante 5 horas. La mezcla de reacción se vuelve a llevar a temperatura para añadir 180 mg (140 μmoles) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y después se lleva de nuevo a reflujo durante 16 horas.

Después de enfriar, la solución se concentra hasta sequedad, y después se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad a vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo 100%. Se obtienen 1,07 g de producto esperado en forma de cristales amarillo pálido (Rendimiento = 64%).

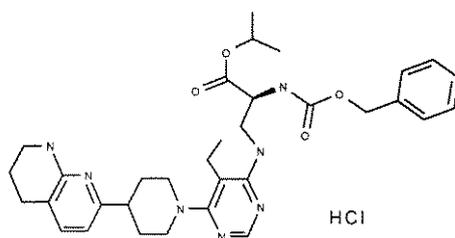
CCM : R_f = 0,20 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo 100)

¹H-RMN (CDCl₃) : δ 1,18 (t, 3H, CH₃-CH₂); 1,25 (d, 6H, CH₃-CH-CH₃); 1,83 a 2,05 (m, 6H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂); 2,45 (q, 2H, CH₃-CH₂); 2,72 (m, 3H, CH₂-CH-CH₂, NH-CH₂-CH₂-CH₂); 2,97 y 3,93 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂); 3,45 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂); 3,60 (d, 2H, NH-CH₂-CH-NH); 4,50 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH); 4,97 a 5,20 (m, 3H, CH₃-CH-CH₃, O-CH₂-Ph); 6,43 y 7,18 (2d, 2H, CH=CH naftiridina); 7,35 (m, 5H, Ph); 8,28 (s, 1H, N=CH-N).

HPLC/SM : (tr = 0,50 min y 3,14 min): 602 (MH⁺); 468 [MH - Z⁺]; 426 [MH - (ipr - Z)⁺]

$[\alpha]_D$ (CHCl₃) = + 2,175

Formación del clorhidrato:

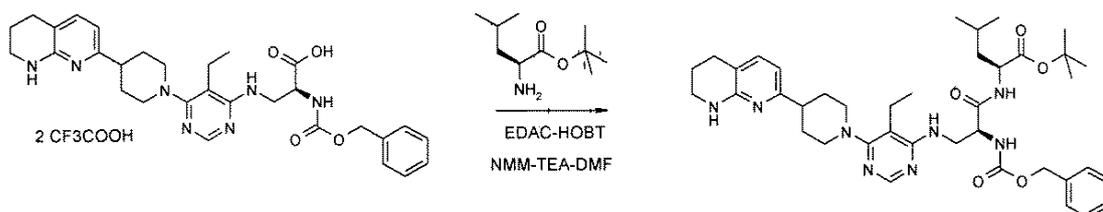


M W = 638,22
M F = C₃₃H₄₃N₇O₄.HCl

5 Se solubilizan 3,2 g (5,3 mmoles) de 3-[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-metil-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]-alaninato de isopropilo en un mínimo de cloruro de metileno. Esta disolución se vierte sobre éter etílico (la disolución debe quedar transparente). Se añaden después, gota a gota, con agitación, 2,65 ml de HCl 2N en éter etílico. El clorhidrato se espesa, se elimina el sobrenadante, y después el residuo se recrystaliza en éter isopropílico. Se obtiene entonces un sólido que se filtra, se aclara con éter y después con pentano. Después de secar, se obtienen 3,5 g de un polvo blanquecino. (Rendimiento = cuantitativo).

10 Ejemplo de referencia 14

Síntesis de 2-(2-benciloxicarbonilamino-3-(5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino)-propinilamino)-4-metilpentanoato de tercbutilo.



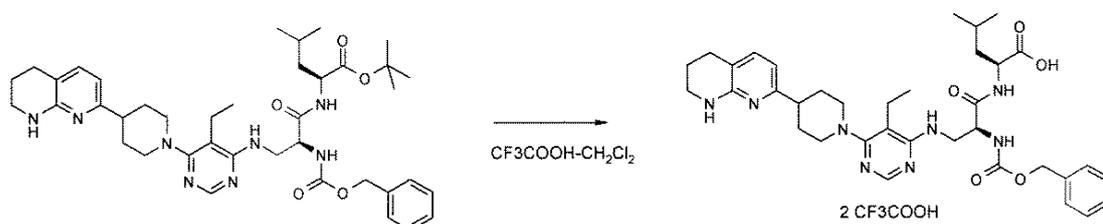
15 Se agitan 80 mg (0,15 mmoles) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alanina, 45 mg (0,20 mmoles) de clorhidrato de L-leucinato de tercbutilo, 22 mg (0,16 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol, 30 mg (0,16 mmoles) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 0,050 ml (0,45 mmoles) de N-metilmorfolina y 0,070 ml (0,50 mmoles) de trietilamina en 5 ml de dimetilformamida durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo-cloruro de metileno-metanol de 50-50-0 a 50-45-5. Se obtienen 60 mg (Rdto = 55%) de producto esperado en forma de un sólido blanco.

CCM : Rf = 0,66 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-ácido acético 85-15-2-2)

25 ¹H-RMN (CDCl₃) : δ 0,91 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,16 (d, 6H, CHCH₂CH(CH₃)₂) ; 1,28 (tl, 2H, CHCH₂CH(CH₃)₂) ; 1,41 a 1,57 (m, 1H, CHCH₂CH(CH₃)₂) ; 1,48 (s, 9H, tBu) ; 1,80 a 2,05 (m, 6H, CH₂-CH₂-CH₂-NH, CH₂-CH-CH₂) ; 2,49 (m, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,67 (tt, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 2,73 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,98 y 3,66 (ql y m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,43 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 3,70 y 4,16 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,32 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,49 (m, 1H, CONH-CHCH₂CH(CH₃)₂-CO) ; 5,13 (m, 2H, CH₂-Ph) ; 5,42, 6,83 y 7,92 (3H, Hmóviles) ; 6,43 y 7,15 (2d, 2H, H naftiridina) ; 7,37 (m, 5H, Ph) ; 8,2 ppm (s, 1H, N=CH-N).

SM : 729 (MH⁺).

Síntesis de ácido 2-(2-benciloxicarbonilamino-3-(5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino)-propinilamino)-4-metilpentanoico



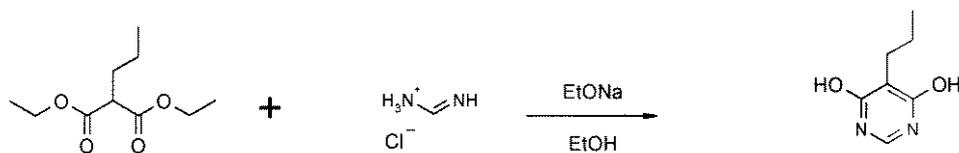
Se agitan 60 mg (0,083 mmoles) de 2-(2-benciloxicarbonilamino-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propinilamino)-4-metilpentanoato de tercbutilo en 5 ml de diclorometano con 0,5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente : CH₂Cl₂-MeOH-H₂O-AcOH 90-10-1-1). Se añade tolueno, y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano con un poco de metanol, después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 55 mg (Rdto = 74% expresado como difluoroacetato) de producto esperado en forma de un sólido blanco.

CCM : Rf = 0,52 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2)

SM : 673 (MH+).

10 Ejemplo de referencia 15

Síntesis de 4,6-dihidroxi-5-propil-pirimidina

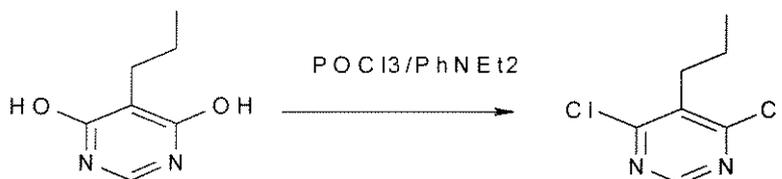


Se añaden, a una disolución de 7,5 g (94 mmoles) de clorhidrato de formamidina en 200 ml de etanol enfriado a 0°C, 102 ml (282 mmoles) de una disolución de etilato de sodio al 21% en etanol, y la mezcla se agita durante 30 minutos; se añade entonces una disolución de 19,5 ml (94 mmoles) de propilmalonato de dietilo en 50 ml de etanol, y se agita una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se recoge en 100 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, y se extrae en 800 y 200 ml de n-butanol. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 7,3 g (Rdto = 50%) de producto esperado en forma de un sólido beige.

1H-RMN (DMSO d₆) : δ 0,85(t, 3H, CH₂-CH₂-CH₃) ; 1,39(sext, 2H, CH₂-CH₂-CH₃) ; 2,23 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₃) ; 7,85 ppm (s, N=CH-N).

SM : 155 (MH+); 159 (M-H-).

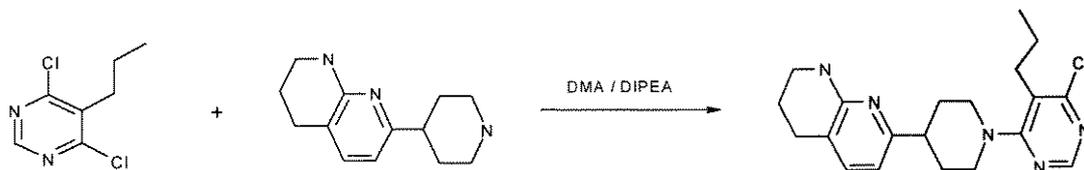
Síntesis de 4,6-dicloro-5-propil-pirimidina



Se lleva a reflujo una mezcla de 3 g (19,5 mmoles) de 5-propil-4,6-dihidroxi-pirimidina en 20 ml de oxiclورو de fósforo durante 1 hora. Después de volver a temperatura ambiente, se añade gota a gota una mezcla de 3 ml de N,N-dietilaniлина en 10 ml de oxiclورو de fósforo, y se lleva todo a reflujo durante 4 horas. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de hielo y agua, y después se añade lentamente bicarbonato de sodio hasta pH básico. Se extrae en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre alúmina eluyendo con un gradiente de heptano-cloruro de metileno 100-0 a 80-20. Se obtienen 2 g (Rdto = 54%) de producto esperado en forma de un sólido azulado.

CCM : Rf=0,35 (gel de sílice, eluyente : heptano-acetato de etilo 90-10).

Síntesis de 6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-propil-4-cloro-pirimidina



En un matraz, que contiene 1,6 g (7,4 mmoles) de 4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidina libre de su sal, se añaden 50 ml de dimetilacetamida, 2 g (10,5 mmoles) de 4,6-dicloro-5-propil-pirimidina y 4 ml de diisopropiletilamina. Esta mezcla se calienta a 140°C durante 5 horas, y después se concentra hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo obtenido se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y disolución de bicarbonato de sodio saturada. La fase acuosa se separa, y la fase acuosa se reextrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, y después el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano-cloruro de

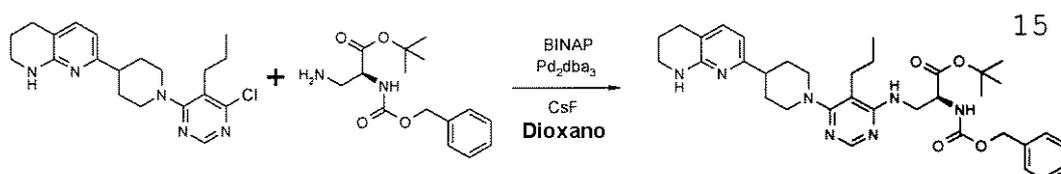
metileno-acetato de etilo de 50-50-0 a 0-0-100. Se obtienen 875 mg de producto esperado en forma de un sólido amorfo. (Rdto = 50%).

CCM : Rf = 0,25 [gel de sílice, eluyente : acetato de etilo (100%)]

5 1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,02 (t, 3H, C-CH₂-CH₂-CH₃) ; 1,72 (sext, 2H, C-CH₂-CH₂-CH₃) ; 1,81 a 2,07 (m, 6H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂) ; 2,64 (t, 2H, C-CH₂-CH₂-CH₃) ; 2,73 (m, 3H, CH₂-CH-CH₂, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,46 (t, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,06 y 3,96 (m y d, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 5,00 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 6,40 y 7,14 (2d, 2H, CH=CH naftiridina) ; 8,38 (s, 1H, N=CH-N).

SM : 372,374 (MH+).

10 Síntesis de 3-[[5-propil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo).



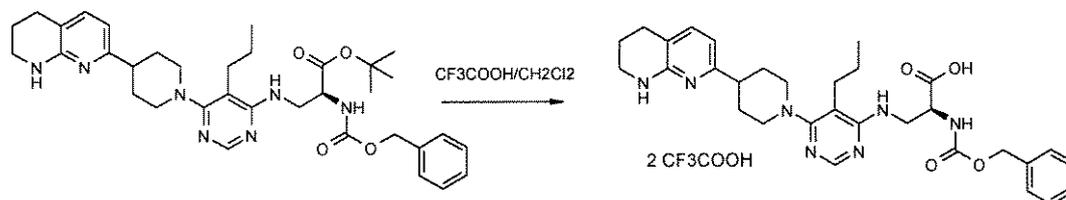
15 Se calienta a reflujo una mezcla de 600 mg (1,62 mmoles) de 4-cloro-5-propil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-pirimidina, 590 mg (2 mmoles) de 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) (preparado según J. Med. Chem. (2001), 44(8), 1158-1176), 380 mg (2,51 mmoles) de fluoruro de cesio, 76 mg (0,083 mmoles) de tris(dibencilidenaetona) dipaladio(0), 102 mg (0,163 mmoles) de 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo en 50 ml de dioxano, durante 20 horas. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en acetato de etilo, agua y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre alúmina eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno-éter diisopropílico-acetato de etilo-metanol de 50-50-0-0 a 0-50-50-0, después 0-0-100-0 y finalmente 0-0-90-10. Se obtienen 620 mg (Rdto = 61%) de producto esperado en forma de un sólido amorfo amarillo.

CCM : Rf = 0,12 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo).

25 1H-RMN (CDCl₃) : δ 0,90 (t, 2H, C-CH₂-CH₂-CH₃) ; 1,01 (t, 3H, C-CH₂-CH₂-CH₃) ; 1,48 (s, 9H, tBu) ; 1,81 a 2,07 (m, 6H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂) ; 2,39 (t, 2H, C-CH₂-CH₂-CH₃) ; 2,65 (tl, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 2,73 (t, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 2,97 y 3,55 (tl y dl, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,44 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,85 y 3,93 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,46 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,14 (s, 2H, CH₂-Ph) ; 6,16 (d, 1H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 6,44 (d, 1H, H naftiridina) ; 7,15 (d, 1H, H naftiridina), 7,37 (m, 5H, CH₂Ph) ; 8,29 (s, 1H, N=CH-N) ;

SM : 630 (MH+) ; 574 (MH-tBu+) ; 440 (MH-COOCH₂Ph+).

30 Síntesis de bis(trifluoroacetato) de 3-[[5-propil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alanina



35 Se agitan 610 mg (0,97 mmoles) de 3-[[5-propil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) en 50 ml de diclorometano con 5 ml de ácido trifluoroacético, a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂-MeOH-H₂O-AcOH 90-10-1-1). Se añade tolueno, y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en un mínimo de diclorometano con un poco de metanol, y después se vierte sobre éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 400 mg (Rdto = 51% expresado como ditrifluoroacetato) de producto esperado en forma de un sólido beige.

CCM : Rf = 0,40 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2)

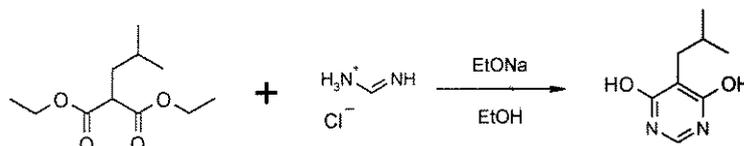
40 1H-RMN (DMSO d₆) : δ 0,93 (t, 3H, C-CH₂-CH₂-CH₃) ; 1,48 (m, 2H, C-CH₂-CH₂-CH₃) ; 1,67 a 2,00 (m, 6H, CH₂-CH₂-CH₂-NH y CH₂-CH-CH₂) ; 2,40 (t, 2H, C-CH₂-CH₂-CH₃) ; 2,65 a 2,96 (m, 5H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH-, N-CH₂-CH₂-CH-) ; 3,32 a 3,51 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH- y NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,56 y 3,84 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,31 (q, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,02 (s, 2H, O-CH₂-Ph) ; 6,68 (d, 1H, H naftiridina) ; 7,33 (m, 5H, Ph) ; 7,61 (m, 1H, H naftiridina) ; 8,20 (s, 1H, N=CH-N).

45 SM : 574 (MH+) ; 440 (MH-COOCH₂Ph+) ; 572- (M-H-) ; 464- (572-OCH₂Ph-) ; 1145- (2M-H-)

$[\alpha_D]$ (1,20% CHCl_3): -17,7.

Ejemplo de referencia 16

Síntesis de 4,6-dihidroxi-5-isobutil-pirimidina.



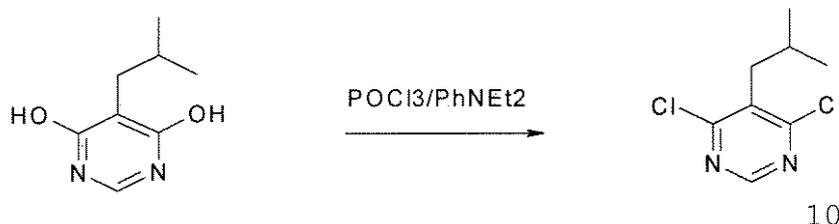
- 5 Se añaden, a una disolución de 7,5 g (94 mmoles) de clorhidrato de formamidina en 200 ml de etanol enfriado a 0°C, 102 ml (282 mmoles) de una disolución de etilato de sodio al 21% en etanol, y la mezcla se agita durante 30 minutos; se añade entonces una disolución de 20,6 ml (94 mmoles) de propilmalonato de dietilo en 50 ml de etanol, y se agita una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se recoge en 100 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, y se extrae con 800 y 200 ml de n-butanol. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 13,7 g (Rdto = 86%) de producto esperado en forma de un sólido beige.

CCM : Rf = 0,53 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2)

1H-RMN (DMSO d_6) : δ 0,81 (d, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH-(CH}_3)_2$); 1,85 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{-CH-(CH}_3)_2$); 2,13 (d, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH-(CH}_3)_2$); 7,81 ppm (s, N= CH-N).

- 15 SM : 169 (MH+); 167 (M-H-).

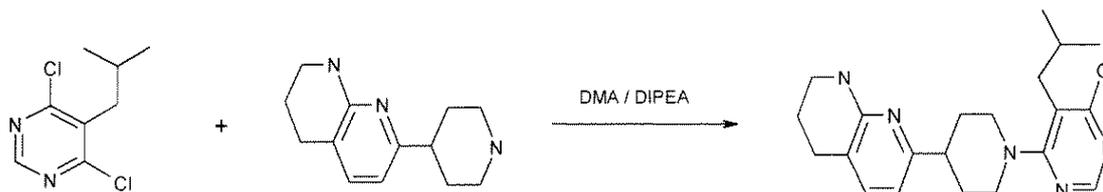
Síntesis de 4,6-dicloro-5-isobutil-pirimidina



- 20 Se lleva a reflujo una mezcla de 3 g (17,9 mmoles) de 5-isobutil-4,6-dihidroxi-pirimidina en 20 ml de oxiclورو de fósforo durante 1 hora. Después de volver a temperatura ambiente, se añade, gota a gota, una mezcla de 3 ml de N,N-dietilaminina en 10 ml de oxiclورو de fósforo, y se lleva todo a reflujo durante 4 horas. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de hielo y agua, y después se añade suavemente bicarbonato de sodio hasta pH básico. Se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre alúmina eluyendo con un gradiente de heptano-cloruro de metileno, 100-0 a 80-20. Se obtienen 0,9 g (Rdto = 25%) de un aceite marrón.

CCM : Rf = 0,25 (gel de sílice, eluyente : heptano-acetato de etilo 95-5).

Síntesis de 6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-isobutil-4-cloro-pirimidina



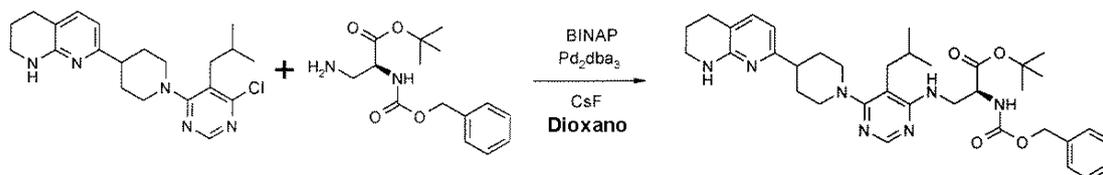
- 30 En un matraz, que contiene 0,95 g (4,4 mmoles) de 4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidina libre de su sal, se añaden 25 ml de dimetilacetamida, 0,9 g (4,4 mmoles) de 4,6-dicloro-5-isobutil-pirimidina y 2 ml de diisopropiletilamina. Esta mezcla se calienta a 120°C durante 5 horas, y después se concentra hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo obtenido se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y disolución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se separa, y la fase acuosa se reextrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, y después el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano-cloruro de metileno-acetato de etilo, 50-50-0 a 0-0-100. Se obtiene 1 g de producto esperado en forma de un sólido beige. (Rdto = 60%).

CCM : Rf = 0,25 [gel de sílice, eluyente : acetato de etilo (100%)]

¹H-RMN (CDCl₃) : δ 0,89 (d, 6H, CH₂-CH-(CH₃)₂); 1,77 a 2,12 (m, 7H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂ y CH₂-CH-(CH₃)₂); 2,66 (d, 2H, -CH₂-CH-(CH₃)₂); 2,73 (t, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂); 2,61 a 2,77 (1H, enmascarado, CH₂-CH-CH₂); 3,44 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂); 3,03 y 3,87 (t y d, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂); 5,11 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂); 6,41 y 7,15 (2d, 2H, CH=CH naftiridina) 8,40 (s, 1H, N=CH-N).

5 SM : 386,388 (MH+).

Síntesis de 3-[[5-isobutil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo).



10 Se calienta a reflujo una mezcla de 450 mg (1,17 mmoles) de 4-cloro-5-isobutil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-pirimidina, 413 mg (1,4 mmoles) de 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) (preparado según J. Med. Chem. (2001), 44(8), 1158-1176), 275 mg (1,81 mmoles) de fluoruro de cesio, 55 mg (0,060 mmoles) de tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0), 75 mg (0,12 mmoles) de 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo en 35 ml de dioxano, durante 20 horas. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en acetato de etilo, agua y una disolución saturada de bicarbonato de sodio.

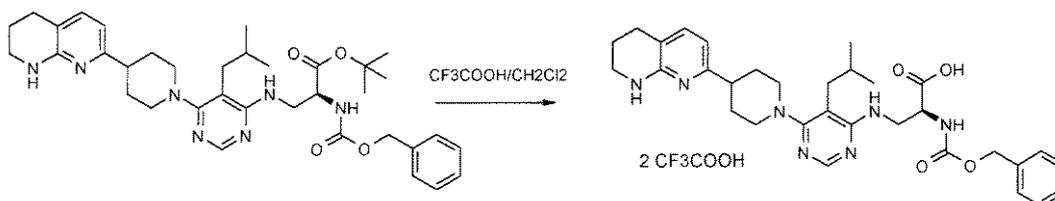
15 La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre alúmina eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno-éter diisopropílico-acetato de etilo-metanol, 50-50-0-0 a 0-50-50-0, después 0-0-100-0, y finalmente 0-0-90-10. Se obtienen 630 mg (Rdto = 83%) de producto esperado en forma de sólido amorfo amarillo.

CCM : Rf = 0,12 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) : δ 0,91(d, 6H, CH₂-CH-(CH₃)₂); 1,49 (s, 9H, tBu); 1,77 a 2,07 (m, 7H, -CH₂-CH-(CH₃)₂), NH-CH₂-CH₂-CH₂ y N-CH₂-CH₂-CH-CH₂); 2,32 (d, 2H, -CH₂-CH-(CH₃)₂); 2,65 (tl, 1H, CH₂-CH-CH₂); 2,73 (t, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂); 2,95 (tl, 2H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂); 3,44 (m 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂ y NH-CH₂-CH₂-CH₂); 3,85 y 3,92 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH); 4,45 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH); 5,14 (s, 2H, CH₂-Ph); 6,12 (d, 1H, CH₂-CH₂-CH₂-NH); 6,43 (d, 1H, H naftiridina); 7,16 (d, 1H, H naftiridina); 7,37 (m, 5H, CH₂Ph); 8,31 (s, 1H, N=CH-N);

25 SM : 644 (MH+); 588 (MH-tBu+); 454 (MH-COOCH₂Ph+).

Síntesis de bis(trifluoroacetato) de 3-[[5-isobutil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alanina



30 Se agitan 620 mg (0,96 mmoles) de 3-[[5-isobutil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) en 50 ml de diclorometano con 5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂-MeOH-H₂O-AcOH 90-10-1-1). Se añade tolueno, y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano con un poco de metanol, después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 525 mg (Rdto = 67% expresado como ditrifluoroacetato) de producto esperado en forma de un sólido beige.

35

CCM : Rf = 0,40 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2)

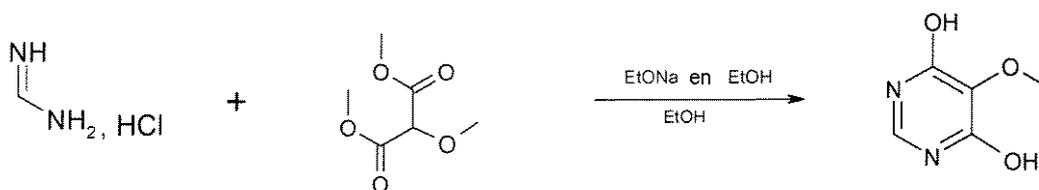
40 ¹H-RMN (DMSO d₆) : 0,83(d, 6H, CH₂-CH-(CH₃)₂); 1,60 a 2,05 (m, 7H, -CH₂-CH-(CH₃)₂), NH-CH₂-CH₂-CH₂ y N-CH₂-CH₂-CH-CH₂); 2,35 (m, 2H, -CH₂-CH-(CH₃)₂); 2,65 a 2,87 (m, 3H, CH₂-CH-CH₂ y NH-CH₂-CH₂-CH₂); 2,91 (tl, 2H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂); 3,42 (m 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂ y NH-CH₂-CH₂-CH₂); 3,57 y 3,84 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH); 4,32 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH); 5,0 (s, 2H, CH₂-Ph); 6,68 (d, 1H, H naftiridina); 7,37 (m, 5H, CH₂Ph); 7,66 (d, 1H, H naftiridina); 7,59 (d, 1H, CH₂-CH₂-CH₂-NH); 8,27 (s, 1H, N=CH-N).

SM : 588 (MH+); 454 (MH-COOCH₂Ph+); 586- (M-H-); 478- (586-OCH₂Ph-); 1173- (2M-H-)

[α_D] (0,75% CHCl₃) : +1,0.

Ejemplo de referencia 17

45 Síntesis de 5-metoxi-4,6-dihidroxi-pirimidina



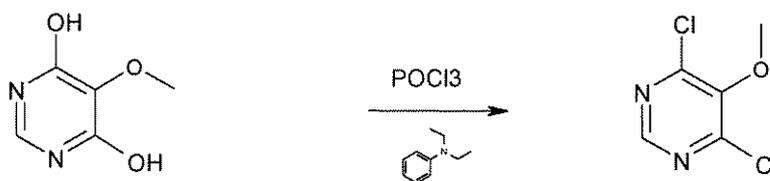
5 En un matraz, que contiene 30 ml de etanol absoluto y 90 ml de una disolución de etilato de sodio de concentración 1,7 moles/l en etanol, se añaden, a 0°C y en pequeñas cantidades, 5 g (6,2 mmoles) de clorhidrato de formamida. Se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se añaden, gota a gota, 8,5 ml de metoximalonato de dimetilo. La agitación se mantiene durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidifica después con ácido acético hasta pH 4 a 5, y después se concentra hasta sequedad en presencia de ciclohexano. El bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice después de hincharse eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno-metanol (85-15) y 2 % de agua-ácido acético (1-1). Se obtienen 9,5 g del producto esperado que contiene una pequeña cantidad de sales de acetato de sodio.

10 CCM : Rf = 0 [Gel de sílice, eluyente : cloruro de metileno-metanol (85-15) y 2% de agua-ácido acético (1-1)]

1H-RMN (MeOD) : δ 3,67 (s, CH₃-O) ; 7,73 (s, 1H, N=CH-N) 2,00 (s, 3H, CH₃-COO-)

HPLC / SM : (tr=0,5 min)

Síntesis de 4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina



15 Se lleva a reflujo una mezcla de 5 g (35,2 mmoles) de 5-metoxi-4,6-dihidroxi-pirimidina y 40 ml de oxocloruro de fósforo durante una hora. Después de volver a temperatura ambiente, se añade, gota a gota, una mezcla de 4,8 ml de N,N-dietilnilina y 18 ml de oxocloruro de fósforo.

20 El conjunto se lleva de nuevo a reflujo durante 4 horas 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte suavemente sobre una mezcla de hielo y agua, y después se neutraliza con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Esta fase acuosa se extrae en acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad a vacío.

El residuo obtenido se purifica sobre sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato (95-5).

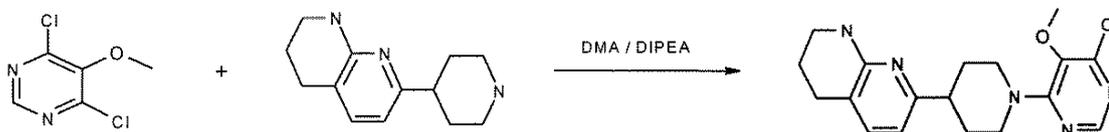
Se obtienen 2,5 g (Rdto = 40%) de producto esperado en forma de un polvo blanco.

CCM : Rf = 0,48 [Gel de sílice, eluyente ciclohexano-acetato de etilo(80-20)]

25 1H-RMN (MeOD) : δ 4,00 (s, CH₃-O) ; 8,55 (s, 1H, N=CH-N)

HPLC/SM : tr= 1,3 min

Síntesis de 6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-metoxi-4-cloro-pirimidina



30 En un matraz, que contiene 800 mg (3,68 mmoles) de 4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidina libre de su sal, se añaden 2,2 g (12,3 mmoles) de 4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina en disolución en 25 ml de dimetilacetamida y 3640 μ l de diisopropiletilamina. Esta mezcla se calienta a 130°C durante 2 horas, y después se concentra hasta sequedad a vacío. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y disolución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se separa, y la fase acuosa se reextrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, después el disolvente se evapora a vacío. El residuo se cromatografía sobre alúmina eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato (80-20). Se obtienen 900 mg (Rdto = 68%) de producto esperado en forma de un polvo amarillo.

35

Preparación de la naftiridina en forma de amina libre:

Se desplazan 2,4 g de naftiridina de su sal por 6 equivalentes másicos de resina básica Amberlist A21 (resina del tipo R-NMe₂) en una mezcla CH₂Cl₂/MeOH/AcOEt 1/1/1 con agitación durante 30 minutos. Se lava anteriormente la

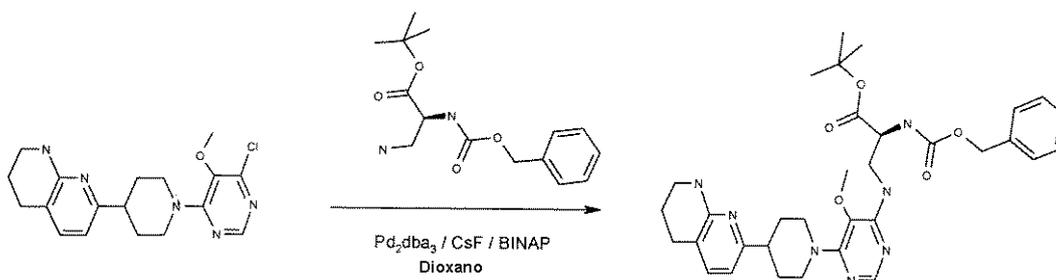
resina, y se deja hinchar 20 minutos en esta mezcla de disolvente. Esta operación debe repetirse 3 veces para que el desplazamiento de la sal sea total. Después de filtrar la resina y evaporar los disolventes, se obtienen 800 mg (3,68 mmoles) de naftiridina libre (Rdto = 88%).

CCM : Rf = 0,4 [alúmina, eluyente : acetato de etilo ciclohexano (30-70)]

- 5 1H-RMN (MeOD) : δ 1,75 a 1,95 (m, 6H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂) ; 2,70 (t, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 2,8 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,15 y 3,75 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,75 (s, CH₃-O) ; 6,4 y 7,15 (2d, 2H, CH=CH naftiridina) ; 8,1 (s, 1H, N=CH-N).

HPLC / SM : (tr = 0,53 min y 2,56 min): 359(M) ; 360(MH+) ; 361 (M+2H++).

- 10 Síntesis de 3-[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-metoxi-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo)



- 15 Se calienta a reflujo una mezcla de 300 mg (0,83 mmoles) de 6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-metoxi-4-cloro-pirimidina y 295 mg (1 mmol) de 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) (preparado según J. Med. Chem. (2001), 44(8), 1158-1176), en presencia de 177 mg (1,17 mmoles) de fluoruro de cesio, 52 mg (83 μ moles) de (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 40 mg (42 μ moles) de tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0), en 10 ml de dioxano durante 3 horas 30 minutos. La mezcla de reacción se deja volver a temperatura ambiente, se añaden entonces 0,5 mmoles de 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) y 1,17 mmoles de fluoruro de cesio, 83 μ moles de (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 42 μ moles de tris-(dibencilidenacetona) dipaladio(0), y después la mezcla de reacción se lleva a reflujo durante otras 8 horas.

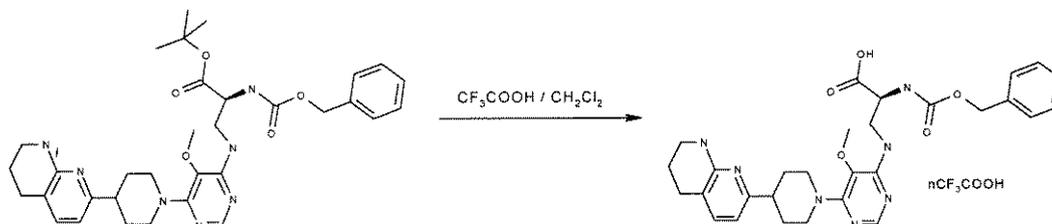
- 20 Después de enfriar, la disolución se concentra hasta sequedad y se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta, y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad a vacío. El residuo se cromatografía sobre alúmina con un gradiente de éter isopropílico y acetato de etilo (70-30, 60-40, 50-50) terminado por el acetato de etilo 100%. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen para una segunda purificación sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo 100%. Se obtiene un producto esperado en forma de un aceite amarillo pálido que se recoge en una mezcla de éter isopropílico y pentano para dar 220 mg (Rendimiento = 43%) de un polvo blanco.

CCM : Rf = 0,3 (alúmina eluyente : éter isopropílico-acetato de etilo 60-40)

- 30 1H-RMN (MeOD) : δ 1,46 (s, 9H, tBu) ; 1,80 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 1,90 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂) ; 2,65 (m, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 2,69 (t, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 2,95 y 3,78 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,38 (t, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,59 (s, CH₃-O) ; 4,35 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,45 (d, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,03 y 5,12 (sist. AB, 2H, O-CH₂-Ph) ; 6,38 y 7,15 (2d, 2H, CH=CH naftiridina) ; 7,32 (m, 5H, Ph) ; 7,90 (s, 1H, N=CH-N).

HPLC/SM : (tr = 3,4 min): 618 (MH+) ; 562 (MH -tBu) ; 428 [MH - (tBu-Z+)]

Síntesis del ácido correspondiente:



- 35 Se agita a temperatura ambiente una mezcla de 200 mg (0,32 mmoles) de 3-[[5-metoxi-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-metil-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) y 1,5 ml de ácido trifluoroacético en 15 ml de diclorometano durante 8 horas. Se añade entonces tolueno, y la mezcla se evapora hasta sequedad. Se obtienen 350 mg de un aceite amarillo, este aceite se recoge en un mínimo de cloruro de metileno y se precipita en éter isopropílico; se obtiene así la sal de trifluoroacetato no pura. Se repite la precipitación en éter hasta purificación (controlada en CCM). Se obtienen finalmente 156 mg del producto esperado (Rdto = 71%) en forma de un polvo blanco.

CCM : Rf=0,4 (gel de sílice, eluyente diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1).

1H-RMN (MeOD) : δ 1,85 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 2,00 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂) ; 2,83 (t, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,90 (m, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 3,12 y 3,72 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,52 (t, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,62 (s, 3H, CH₃-O) ; 4,52 (m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,60 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,06 y 5,10 (sist. AB, 2H, O-CH₂-Ph) ; -6,65 y 7,62 (2d, 2H, CH=CH naftiridina) ; 7,43 (m, 5H, Ph) ; 8,00 (s, 1H, N=CH-N).

5 HPLC/SM : (tr = 0,5 min y 2,75 min): 562 (MH+) ; 428 [MH - (tBu-Z+)] ; 428

Ejemplo de referencia 18

Síntesis de 4,6-dibromo-5-fluoro-pirimidina



10 1/ Se añaden, a una disolución de 5,83 g (56 mmoles) de acetato de formamidina en 300 ml de etanol enfriado 0°C, 60,7 ml (168 mmoles) de una disolución de etilato de sodio al 21% en etanol, y la mezcla se agita durante 30 minutos; se añade entonces una disolución de 10 g (56 mmoles) de fluoromalonato de dietilo en 25 ml de etanol, y se agita una noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfría a 0°C, después se añaden 17,85 ml de ácido clorhídrico concentrado para llevar el pH a 6. El precipitado se filtra y después se lava sucesivamente con agua, isopropanol, éter dietílico y finalmente pentano. Se obtienen 14,2 g (teóricos = 7,3 g) de producto esperado y de sales minerales, utilizado tal cual a continuación.

15 2/ Se lleva a 200°C una mezcla de 14,2 g (56 mmoles) de 5-fluoro-4,6-dihidroxi-pirimidina en 21 g de oxibromuro de fósforo durante 3 horas. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se recoge en una mezcla de agua helada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno-heptano de 0-100 a 100-0. Se obtienen 850 mg (Rdto = 06%) de producto esperado en forma de un sólido beige, utilizado tal cual a continuación.

CCM : Rf=0,50 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-heptano 50-50)

Síntesis de 4-bromo-5-fluoro-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-pirimidina

25 Se agita una mezcla de 840 mg (1,5 mmoles) de tris(trifluoroacetato) de 1,2,3,4-tetrahydro-7-(4-piperidinil)-1,8-naftiridina (preparada según las patentes EP1065207 o WO 0078317), y 5 g de resina Amberlist A-21 (de Fluka 06424, previamente lavada con disolución de diclorometano-acetato de etilo-metanol 1-1-1) en 100 ml de disolución de diclorometano-acetato de etilo-metanol 1-1-1 a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtra, la resina se lava con la disolución ternaria. El filtrado obtenido se agita a temperatura ambiente durante 1 hora en presencia de 5 g de resina Amberlist A-21 tratada como anteriormente. El filtrado así obtenido se concentra hasta sequedad a presión reducida (2 kPa) dando 320 mg de amina libre. Se añaden a este residuo 384 mg (1,5 mmoles) de 4,6-dibromo-5-fluoro-pirimidina, 6 ml de dimetilacetamida y 1,5 ml de diisopropiletilamina, y se lleva a 130°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en acetato de etilo, agua y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con heptano-acetato de etilo 50-50. Se obtienen 300 mg (Rdto = 52%) de producto esperado en forma de un sólido amorfo.

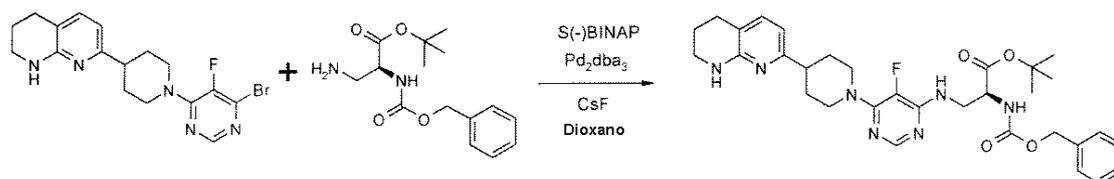
CCM : Rf = 0,15 (gel de sílice, eluyente: heptano-acetato de etilo 50-50).

IR (CHCl₃) : 3440 (NH) ; 1573, 1542, 1503 cm⁻¹ (Heterociclo)

40 1H-RMN (CDCl₃): δ 1,82, 1,92 y 2,02 (dt, t y d 6H, CH₂-CH₂-CH₂-NH y CH₂-CH-CH₂) ; 2,72 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,80 (tl, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 3,13 y 4,68 (tl y d, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,42 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 5,00 (m, 1H NH) ; 6,37 (d, 1H, naftiridina) ; 7,14 (d, 1H, naftiridina) ; 8,11 ppm (s, N=CH-N).

SM : 392 (MH+).

Síntesis de 3-[[5-fluoro-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo).



45 Se calienta a reflujo una mezcla de 280 mg (0,72 mmoles) de 4-bromo-5-fluoro-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-pirimidina, 253 mg (0,86 mmoles) de 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) (preparada según J. Med. Chem. (2001), 44(8), 1158-1176), 152 mg (1,00 mmoles) de fluoruro de cesio, 33 mg (0,036 mmoles) de tris(dibencilidena) dipaladio(0), 45 mg (0,072 mmoles) de 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-

5 binaftilo en 50 ml de dioxano durante 6 horas. Se enfría, y se después se añade de nuevo 125 mg (0,43 mmoles) de 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]-alaninato de (1,1-dimetiletilo), 152 mg (1,0 mmoles) de fluoruro de cesio, 33 mg (0,036 mmoles) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y 45 mg (0,072 mmoles) de 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo, y se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en acetato de etilo, agua y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano-acetato de etilo-metanol de 100-0-0 a 0-100-0 y finalmente 0-95-5. El producto obtenido se cromatografía una segunda vez sobre alúmina eluyendo con una mezcla de heptano-cloruro de metileno 50-50, después con acetato de etilo-éter diisopropílico 50-50. Se obtienen 300 mg (Rdto = 70%) de producto esperado en forma de un aceite amarillo

CCM : Rf = 0,35 (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo).

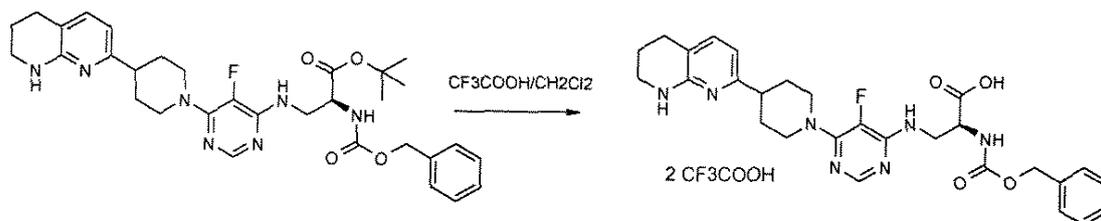
IR (CHCl₃) : 3439 (NH); 1718 (C=O) ; 1609,1503 cm⁻¹ (Heterociclo+Aromático+Amido).

15 1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,47 (s, 9H, tBu) ; 1,70 a 2,05(m, 6H,CH₂-CH₂-CH₂-NH y CH₂-CH-CH₂) ; 2,73 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,80 (tl, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 3,01 y 3,90 (tl y m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,43 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 4,42 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,51 (dl, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,11 (m, 1H NH) ; 5,14 (s, 2H, CH₂-Ph) ; 6,12 (m, 1H CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 6,37 (d, 1H, naftiridina) ; 7,16 (d, 1H, naftiridina) ; 7,35 (m, 5H, Ph) ; 7,98 ppm (s,N=CH-N).

SM : 606 (MH⁺) ; 550 (MH-tBu⁺) ; 416 (550-COOCH₂Ph⁺) , 604- [(MH)]⁻ , 650- [(604+HCOOH)]⁻ , 496- [(604-OCH₂Ph)]⁻ .

20 [α_D] (1,0% CHCl₃) : +4,4

Síntesis de bis(trifluoroacetato) de 3-[[5-fluoro-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alanina



25 Se agitan 290 mg (0,48 mmoles) de 3-[[5-fluoro-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) en 40 ml de diclorometano con 4 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂-MeOH-H₂O-AcOH 90-10-1-1). Se añade tolueno, y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en un mínimo de diclorometano con un poco de metanol, y después se vierte sobre éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 310 mg (Rdto = 83% expresado como ditrifluoroacetato) de producto esperado en forma de un sólido blanco.

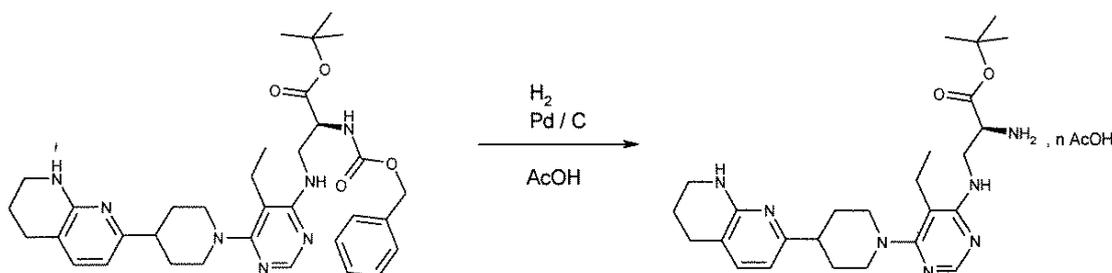
CCM : Rf = 0,44 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1)

SM : 550 (MH⁺) ; 416 (MH-COOCH₂Ph⁺) ; 548- (M-H⁻) ; 440- (548-OCH₂Ph⁻) ; 1097- (2M-H⁻)

[α_D] (0,30% MeOH): -9,3.

Ejemplo de referencia 19

35 Síntesis de 3-[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-alaninato de (1,1-dimetiletilo).



En un matraz, que contiene 3 g (4,87 mmoles) de 3-[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-etil-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)-carbonil]alanina, se añaden 150 ml de ácido acético al 100% y

40 300 mg de paladio activado sobre carbón (5-10%). Esta mezcla se purga a presión reducida (2 kPa), y después se deja agitar a temperatura ambiente y a presión atmosférica de hidrógeno durante 22 horas.

El medio heterogéneo obtenido se filtra sobre Clarcel. El filtrado se concentra hasta sequedad, después se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y disolución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se extrae con acetato de etilo y se seca sobre sulfato de magnesio, después el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 1,95 g de un aceite amarillo pálido.

5 CCM : Rf = 0,65 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo-metanol-trietilamina 90-5-5)

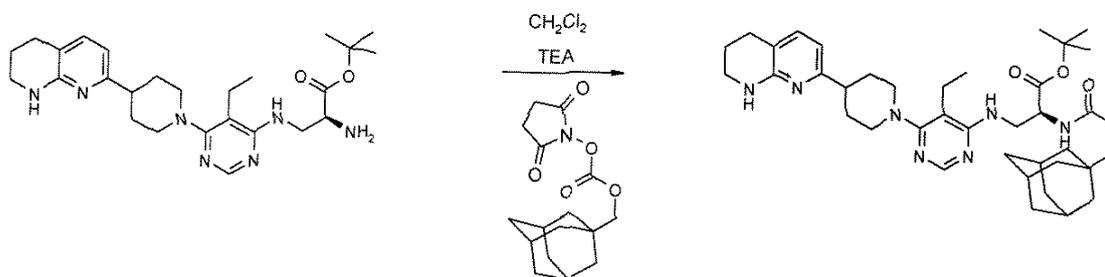
¹H-RMN (CDCl₃) : δ 1,09 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,35 (s, 9H, tBu) ; 1,75 (m, 6H, CH₂-CH-CH₂ y CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,44 (m, 2H, CH₂-CH₂) ; 2,60 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,81 (m, 2H, CH₂-CH-CH₂ y NH-CH₂-CH-NH) ; 3,23 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 3,41 (m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,42 y 3,57 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 6,25 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH y NH-CH₂-CH-NH) ; 6,30 y 7,04 (2d, 2H, H naftiridina) ; 8,08 ppm (s, 1H, N=CH-N).

10 IR (CHCl₃) : 3439 (NH) ; 1726 (C=O) ; 1580, 1502 cm⁻¹ (heterociclo).

SM : 482⁺ [MH]⁺ ; 426⁺ [MH⁺ - tBu]⁺ ; 339⁺ [MH⁺ -CH₂CH(NH₂)CO₂tBu]⁺ ; 241,7⁺ [M+2H]²⁺

[α_D] : -3 (1% CHCl₃)

Síntesis de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(adamantilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetil-etilo).



15 Se agita durante 5 horas a temperatura ambiente una mezcla 239 mg (0,49 mmoles) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-alaninato de (1,1-dimetiletilo), 152 mg (0,49 mmoles) de N-adamantilmetoxicarboniloxisuccinimida y 0,104 ml (0,75 mmoles) de trietilamina en 50 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en acetato de etilo, agua y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno 100% hasta cloruro de metileno-metanol 90-10. Se obtienen 77 mg (Rdto = 17%) de producto esperado en forma de un sólido beige.

20 CCM : Rf = 0,45 (gel de sílice, eluyente : cloruro de metileno-metanol-ácido acético-agua 90-10-1-1).

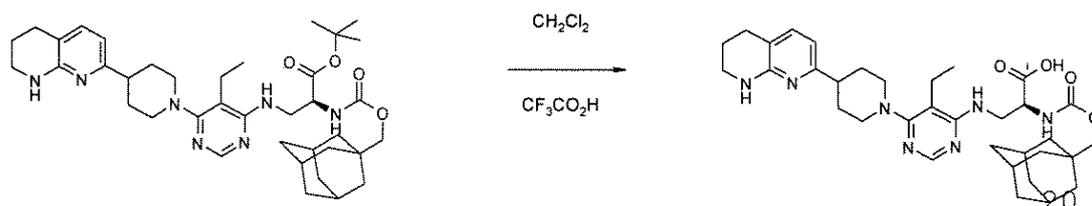
25 IR (CHCl₃) : 3437 (NH) ; 1711 (C=O) ; 1583, 1556, 1501 cm⁻¹ (Heterociclo)

¹H-RMN (DMSO-d₆) : δ 1,08 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,45 a 1,92 (m, 15H, adamantilo) ; 1,32 (s, 9H, tBu) ; 1,77 (m, 6H, CH₂-CH-CH₂ y CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,44 (q, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,50 (m, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 2,61 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,82 y 3,44 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,22 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 3,56 (s, 2H, O-CH₂-adam) ; 3,66 (m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,17 (q, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 6,24 (s, 1H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 6,30 y 7,05 (2d, 2H, H naftiridina) ; 6,37 (t, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 7,44 (d, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 8,10 ppm (s, N=CH-N).

30 SM : 674 (MH⁺) ; 618 (MH-tBu⁺) ; 426 (618-COOCH₂adam⁺) ; 337,7 (M2H⁺⁺) ; 718- (M-H-HCOOH) ; 672- (M-H).

[α_D] : +2,5 (1% CHCl₃).

Síntesis de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(adamantilmetoxi)carbonil]alanina



35 Se agitan 130 mg (0,19 mmoles) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(adamantilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) en 20 ml de diclorometano con 2 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂-MeOH-H₂O-AcOH 90-10-1-1). Se añade tolueno, y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano con un poco de metanol, y después se vierte sobre éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtiene 368 mg (Rdto = 61% expresado como ditrifluoroacetato) de producto esperado en forma de un sólido amorfo.

CCM : Rf = 0,35 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1)

IR (CHCl₃) : 3401 (NH) ; 1668 (C=O) ; 1581, 1492 cm⁻¹ (Heterociclo)

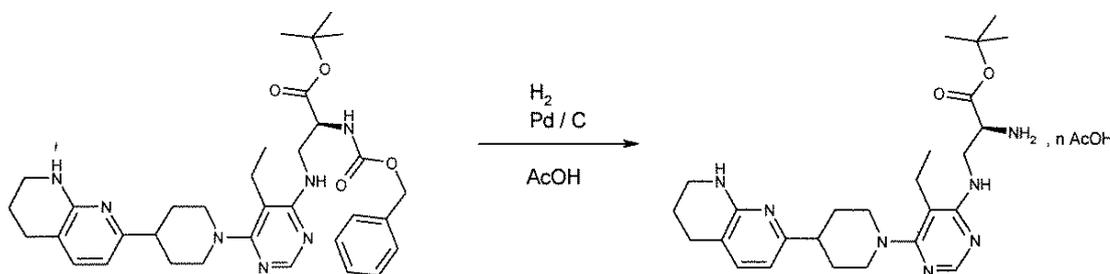
1H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,08 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,45 a 1,92 (m, 15H, adamantilo) ; 1,76 (m, 6H, CH₂-CH-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,43 (q, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,50 (m, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 2,60 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,82 y 3,45 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,23 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 3,49 y 3,58 (m, 2H, O-CH₂-adam) ; 3,56 y 3,76 (m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,18 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 6,26 (s, 1H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 6,30 y 7,05 (2d, 2H, H naftiridina) ; 6,44 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 7,25 (d, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 8,11 ppm (s, N=CH-N).

SM : 618 (MH⁺) ; 426 (MH-COOCH₂Ph⁺) ; 1235 (2MH⁺) ; 309,8 (M2H⁺⁺) ; 616- (M-H⁻)

[α_D] : (0,7% CH₃OH) : -2,8

10 Ejemplo de referencia 20

Síntesis de 3-[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-alaninato de (1,1-dimetiletilo)



15 En un matraz, que contiene 3 g (4,87 mmoles) de 3-[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-5-etil-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenil-metoxi)carbonil]alanina, se añaden 150 ml de ácido acético al 100% y

300 mg de paladio activado en carbón (5-10%). Esta mezcla se purga a presión reducida (2 kPa), después se deja agitar a TA a presión atmosférica de hidrógeno durante 22 horas.

18 El medio heterogéneo obtenido se filtra sobre Clarcel. El filtrado se concentra hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y después se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y disolución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se extrae con acetato de etilo y se seca sobre sulfato de magnesio, después el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 1,95 g de un aceite amarillo pálido.

CCM Rf = 0,65 (gel de sílice, eluyente AcOEt-MeOH-TEA = 90-5-5)

α_D = -3 (1% CHCl₃)

25 1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,09 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,35 (s, 9H, tBu) ; 1,75 (m, 6H, CH₂-CH-CH₂ y CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,44 (m, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,60 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,81 (m, 2H, CH₂-CH-CH₂ y NH-CH₂-CH-NH) ; 3,23 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 3,41 (m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,42 y 3,57 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 6,25 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH y NH-CH₂-CH-NH) ; 6,30 y 7,04 (2d, 2H, H naftiridina) ; 8,08 ppm (s, 1H, N=CH-N).

IR (CHCl₃) 3439 (NH) ; 1726 (C=O) ; 1580 - 1502 (heterociclo)

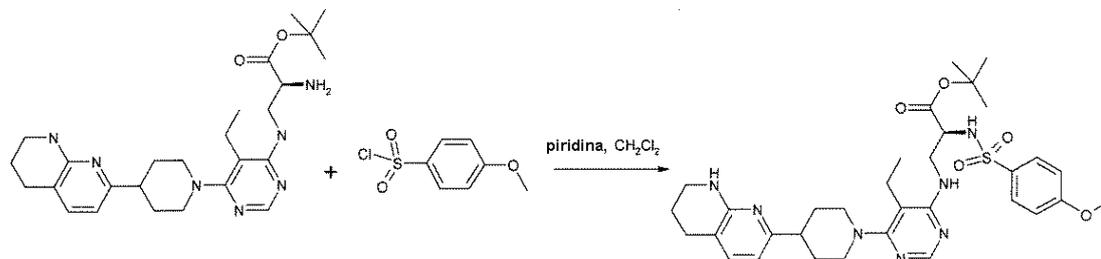
HPLC / SM 482⁺ [MH]⁺ ; 426⁺ [MH⁺ - tBu]⁺ ; 339⁺ [MH⁺ -CH₂CH (NH₂) CO₂tBu]⁺ ; 241,7⁺ [M+2H]²⁺

30 Ejemplos de referencia 21 a 31

Ejemplo de referencia 28

Etapa a)

Síntesis de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-(4-metoxi-bencenosulfonil)alaninato de (1,1-dimetiletilo).



35

Se añade a una mezcla de 150 mg (0,31 mmoles) de 3-[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]alaninato de (1,1-dimetiletilo), en disolución en 6 ml de diclorometano y 650 µl de piridina, 64,3 mg (0,31 mmoles) de cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo en disolución en 3 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa), y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente siguiente: acetato de etilo-diclorometano/metanol (95/5) 50-50 a acetato de etilo-metanol 90-10. Se obtienen 55,8 mg (Rdto = 28%) de producto esperado.

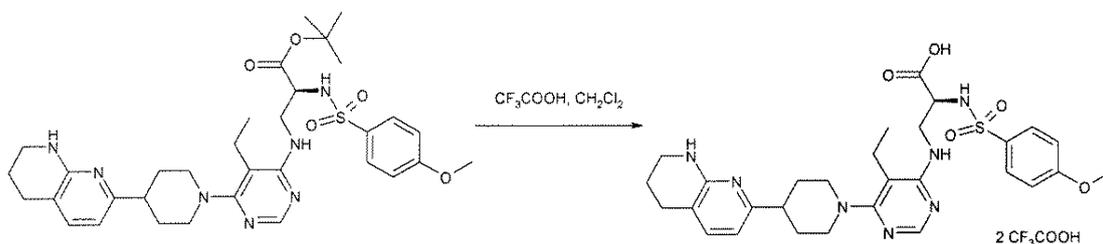
CCM : Rf = 0,63 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2)

¹H-RMN (CDCl₃) : δ 1,21 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,30 (s, 9H, tBu) ; 1,92 y 2,02 (2m, 6H, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,48 (q, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,72 (m, 3H, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,97 y 3,61 (2m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂-CH₂) ; 3,45 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 3,74 y 3,86 y 3,95 (3m, 6H, NH-CH₂-CH-NH, OCH₃) ; 4,95 (t, 1H, NH móvil) ; 5,92 (dl, 1H, NH móvil) ; 6,43 y 7,20 (2d, 2H, CH=CH naftiridina) ; 6,95 y 7,79 (2d, 4H, CH=CH benceno) ; 8,29 (s, 1H, N=CH-N).

SM : 652 (MH⁺).

Etapa b)

Síntesis de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-(4-metoxibencenosulfonil)alanina



Se agitan 55,8 mg (0,086 mmoles) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-(4-metoxi-bencenosulfonil)alaninato de (1,1-dimetiletilo) en 5 ml de diclorometano con 0,5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂-MeOH-H₂O-AcOH 85-15-2-2). Se añade tolueno, y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano con un poco de metanol, después se vierte sobre éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 59,8 mg (Rdto = 85% expresado como ditrifluoroacetato) de producto esperado.

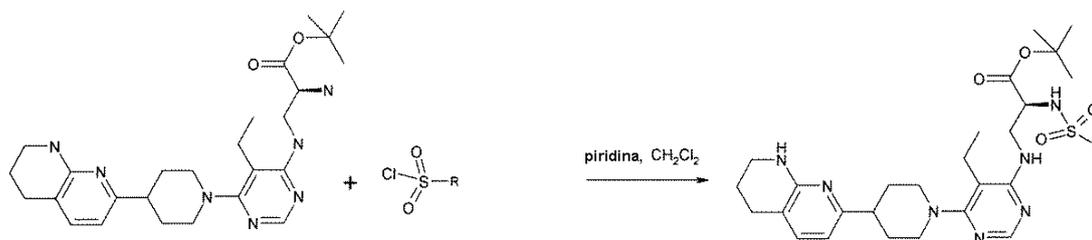
CCM : Rf = 0,33 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2).

¹H-RMN (MeOD) : δ 1,22 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,96 y 2,10 (2m, 6H, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,55 (q, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,85 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,95 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂-CH₂) ; 3,20 y 3,67 y 3,92 (3m, 6H, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂-CH₂, NH-CH₂-CH-NH) ; 3,51 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 4,24 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 6,71 y 7,64 (2d, 2H, CH=CH naftiridina) 6,99 y 7,74 (2d, 4H, CH=CH benceno) ; 8,27 (s, 1H, N=CH-N).

SM : 596(MH⁺).

Modo de operación general de preparación de sulfonamidas

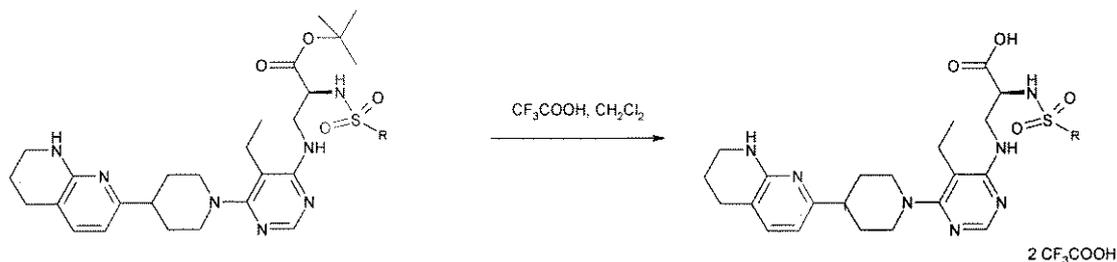
Etapa a)



Se añaden a una mezcla de 150 mg (0,31 mmoles) de 3-[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]alaninato de (1,1-dimetiletilo), en disolución en 6 ml de diclorometano y 650 µl de piridina, 0,31 mmoles (masa m_x) de cloruro de sulfonilo en disolución en 3 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa), y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente siguiente: acetato de etilo-diclorometano/metanol (95/5) 50-50 a acetato de etilo-metanol 90-10. Se obtiene una masa m_y de producto esperado.

CCM : Rf (eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2).

Etapa b)

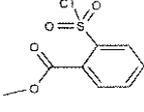
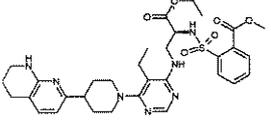
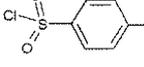
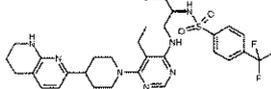
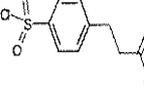
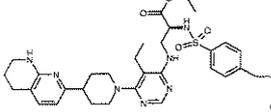
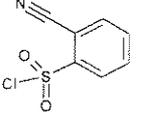
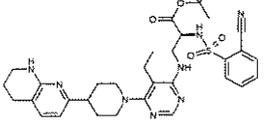


5 Se agita una masa m_y de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-(R-sulfonyl)alaninato de (1,1-dimetiletilo) en 5 ml de diclorometano con 0,5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente : CH₂Cl₂-MeOH-H₂O-AcOH 85-15-2-2). Se añade tolueno, y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano con un poco de metanol, después se vierte sobre éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtiene una masa m_z de producto esperado.

CCM : Rf (eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2).

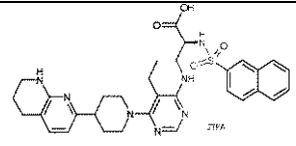
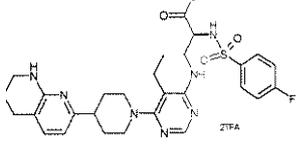
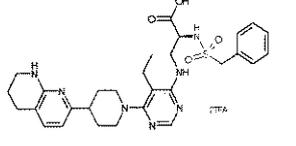
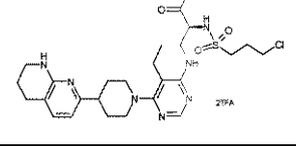
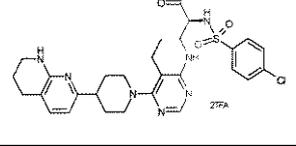
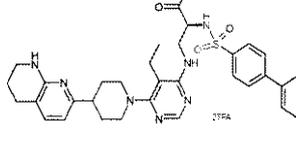
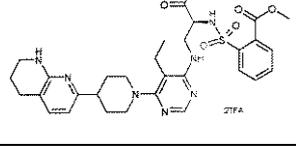
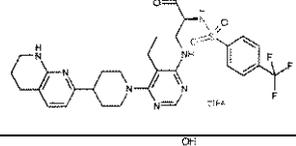
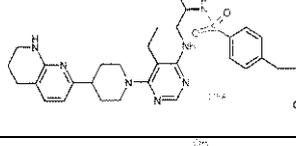
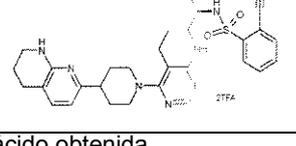
10

	Cloruro de sulfonilo	m_x (mg)	Éster formado	m_y (mg)	Rdto	SM (MH ⁺)	Rf
Ejemplo 21		47,1		30	22	672	0,61
Ejemplo 22		40,4		38,7	29	640	0,63
Ejemplo 23		59,3		48	24	636	0,69
(CONT)							
Ejemplo 24		55,1		18,4	10	622-624	0,65
Ejemplo 25		65,6		57,6	28	656-658	0,67
Ejemplo 26		78,6		70	32	698	0,67

Ejemplo 27		73,0		49,3	23	680	0,67
Ejemplo 29		76,1		63,4	30	690	0,63
Ejemplo 30		81,7		21,4	10	708	0,63
Ejemplo 31		62,7		56,3	28	647	0,65

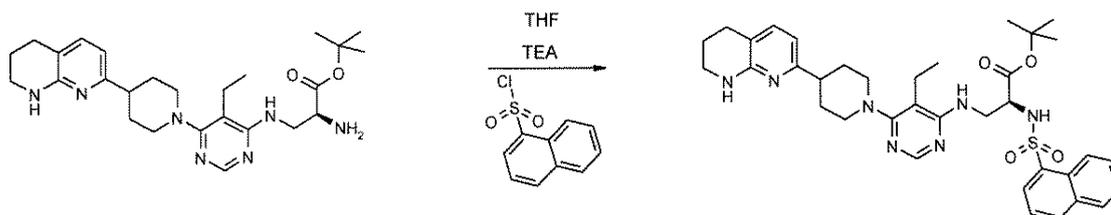
M_x: Masa de cloruro de sulfonilo introducido

M_y: Masa de éster obtenida

	Ácido obtenido	FW (base libre)	Base libre + 2TFA	m _z (mg)	SM (MH+)	Rf
Ejemplo 21		615,76	843,76	20,8	616	0,4
Ejemplo 22		583,69	811,69	31,2	584	0,33
Ejemplo 23		579,73	807,73	45,4	580	0,3
Ejemplo 24		566,13	794,13	11,6	566-568	0,26
Ejemplo 25		600,14	828,14	58,3	600-601	0,3
Ejemplo 26		641,8	869,8	56,6	642	0,37
Ejemplo 27		623,74	851,74	41,2	624	0,37
Ejemplo 29		633,7	861,7	59,8	634	0,33
Ejemplo 30		651,79	879,79	48,5	652	0,35
Ejemplo 31		590,71	818,71	28	591	0,26
Mz: Masa de ácido obtenida						

Ejemplo de referencia 32

Síntesis de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-(1-naftalensulfonyl)alaninato de (1,1-dimetiletilo).



5

10

Se agita durante 5 horas a temperatura ambiente una mezcla de 239 mg (0,49 mmoles) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]alaninato de (1,1-dimetiletilo), 113 mg (0,5 mmoles) de cloruro de 1-naftalensulfonyl y 0,104 ml (0,75 mmoles) de trietilamina en 50 ml de tetrahidrofuran. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en una mezcla de acetato de etilo, agua y disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre alúmina eluyendo con un gradiente de heptano-acetato de etilo 75-25 a 0-100. Se obtienen 220 mg (Rdto = 67%) de producto esperado en forma de un sólido blanco.

CCM : Rf = 0,10 (gel de sílice, eluyente : cloruro de metileno-metanol-ácido acético-agua 90-10-1-1).

15

IR (CHCl₃) : 3440 (NH) ; 1728 (C=O) ; 1583, 1555, 1503 cm⁻¹ (Heterociclo+aromático)

20

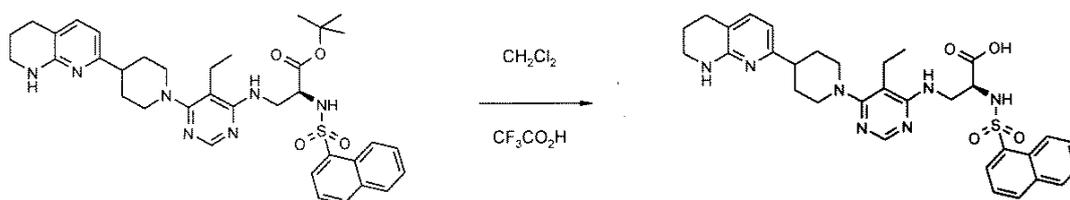
¹H-RMN (CDCl₃) : δ 1,02 (t, 3H, CH₂CH₃) ; 1,15 (s, 9H, tBu) ; 1,81 a 2,03 (m, 6H, CH₂-CH-CH₂ y CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,23 y 2,31 (2q, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,67 (t, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 2,72 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,93 y 3,56 (tl y dl, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,43 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 3,66 y 3,76 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 3,97 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,73 (t, 1H, t, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 6,55 (s, 1H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 6,42 y 7,05 (2d, 2H, H naftiridina) ; 7,51 (t, 1H, H3 1-SO₂naftilo) ; 7,57 y 7,62 (2t, 2H, H6 y H7 1-SO₂naftilo) ; 7,90 (d, 1H, H2 1-SO₂naftilo) ; 8,02 (d, 1H, H4 1-SO₂naftilo) ; 8,22 (m, 2H, N=CH-N y H5 1-SO₂naftilo) ; 8,61 ppm (m, 1H, H8 1-SO₂naftilo).

Sm : 672 (MH⁺) ; 426 (616-SOOnaft⁺) ; 670- (M-H).

[α]_D: +3,3 (1% CHCl₃).

25

Síntesis de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-(1-naftalensulfonyl)alanina



30

Se agitan 220 mg (0,33 mmoles) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-(1-naftalensulfonyl)alaninato de (1,1 dimetiletilo) en 20 ml de diclorometano con 2 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂-MeOH-H₂O-AcOH 90-10-1-1). Se añade tolueno, y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano con un poco de metanol, después se vierte sobre éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 230 mg (Rdto = 82% expresado como ditrifluoroacetato) de producto esperado en forma de un sólido blanco.

35

CCM : Rf=0,10 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1)

IR (CHCl₃) : 3412-3257 (OH, NH) ; 1668 (C=O) ; 1628, 1582, 1505 cm⁻¹ (C=C, C=N, aromático)

40

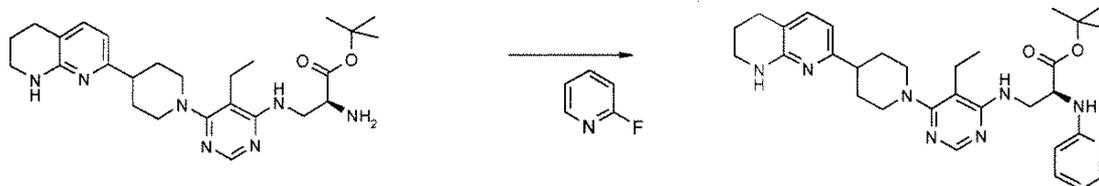
¹H-RMN (DMSO-d₆) : δ 0,87 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,77 (m, 6H, CH₂-CH-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,05 (q, 1H, CH₂-CH₃) ; 2,16 (q, 1H, CH₂-CH₃) ; 2,62 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,73 y 3,50 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 2,80 (m, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 3,20 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 3,50 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂-N) ; 3,66 y 3,76 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 3,97 (t, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 6,26 (s, 1H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 6,31 y 7,06 (2d, 2H, H naftiridina) ; 7,55 (t, 1H, H3 1-SO₂naftilo) ; 7,62 (m, 2H, H6 y H7 1-SO₂naftilo) ; 7,96 ppm (s, N=CH-N) ; 8,02 (m, 1H, H5 1-SO₂naftilo) ; 8,08 (d, 1H, H2 1-SO₂naftilo) ; 8,14 (d, 1H, H4 1-SO₂naftilo) ; 8,58 (m, 1H, H8 1-SO₂naftilo).

SM : 616 (MH+) ; 426 (MH-SOOnaft+); 1231 (2MH+); 308,8 (M2H++); 614- (M-H-)

$[\alpha_D]$: (0,4% CH₃OH) : +7,0

Ejemplo de referencia 33

5 Síntesis de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-(2-piridinil)alaninato de (1,1-dimetiletilo).

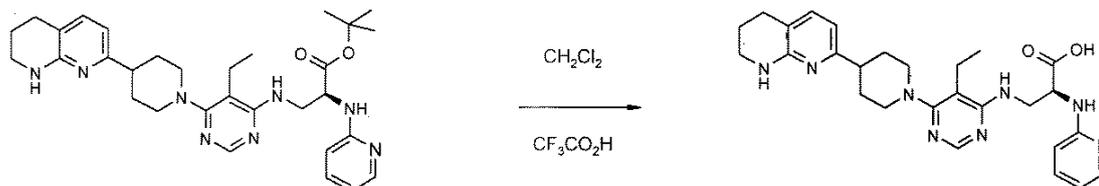


10 Se agita durante 24 horas a reflujo una mezcla de 240 mg (0,50 mmoles) de 3-[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-alaninato de (1,1-dimetiletilo) y 3 ml de 2-fluoropiridina. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en acetato de etilo, agua y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre alúmina eluyendo con una mezcla de acetato de etilo-cloruro de metileno-metanol 80-16-4. Se obtienen 13 mg (Rdto = 05%) de producto esperado en forma de aceite.

CCM : Rf = 0,40 (gel de sílice, eluyente : cloruro de metileno-metanol 90-10).

15 SM : 559 (MH+).

Síntesis de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-(2-piridinil)alanina



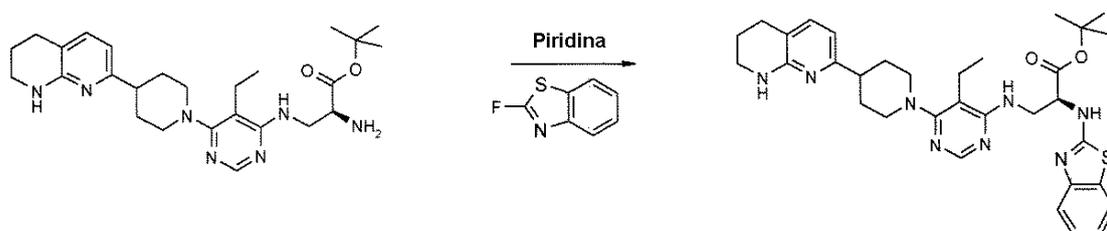
20 Se agitan 13 mg (0,023 mmoles) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-(2-piridinil)alaninato de (1,1-dimetiletilo) en 2 ml de diclorometano con 0,2 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂-MeOH-H₂O-AcOH 90-10-1-1). Se añade tolueno, y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano, después se vierte sobre éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 13 mg (Rdto = 76% expresado como ditrifluoroacetato) de producto esperado en forma de un sólido beige.

25 CCM : Rf = 0,35 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2)

SM : 503 (MH+) ; 501- (M-H-)

Ejemplo de referencia 34

Síntesis de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-(2-benzotiazolil)alaninato de (1,1-dimetiletilo).



30 Se agita durante 2 horas a 100°C una mezcla de 200 mg (0,42 mmoles) de 3-[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-alaninato de (1,1-dimetiletilo) y 90 mg (0,6 mmoles) de 2-fluorobenzotiazol en 5 ml de piridina. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en acetato de etilo, agua y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía una primera vez sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno-acetato de etilo-metanol 100-0-0 a 0-100-0, después 0-95-5; después una segunda vez sobre fase inversa RP8 eluyendo con un

35

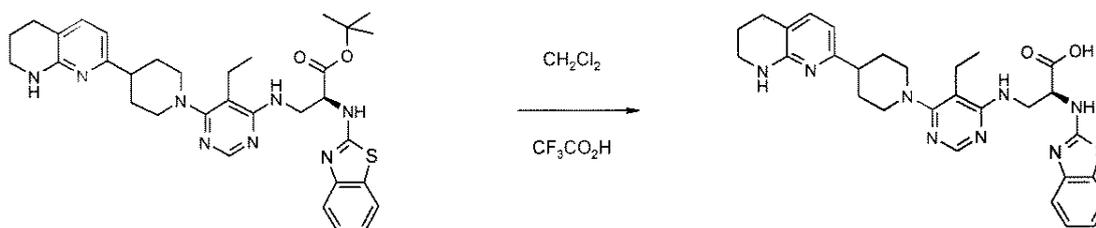
gradiente de metanol-agua 80-20 a 100-0. Se obtienen 50 mg (Rdto = 19%) de producto esperado en forma de un sólido rosado.

CCM : Rf = 0,20 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo-metanol 98-2).

5 1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,06 (t, 3H, CH₂CH₃) ; 1,49 (s, 9H, tBu), 1,77 a 2,01 (m, 6H, CH₂-CH-CH₂ y CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,41 (q, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,61 (t, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 2,72 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,92 y 3,51 (ql y tl, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,42 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 3,95 y 4,09 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,88 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,98 y 5,63 (m y t, 2H, NH-CH₂-CH-NH y NH-CH₂-CH-NH) ; 6,67 (sl, 1H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 6,41 y 7,13 (2d, 2H, H naftiridina) ; 7,12, 7,31 y 7,57 (t enmascarado, t y tl 4H, H benzotiazol) ; 8,32 ppm (s, 1H, N=CH-N).

SM : 615 (MH+) ; 559 (MH-tBu+) ; 613- (M-H-).

10 Síntesis de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-(2-benzotiazolil)alanina



15 Se agitan 45 mg (0,073 mmoles) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-(2-benzotiazolil)alaninato de (1,1-dimetiletilo) en 10 ml de diclorometano con 1 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂-MeOH-H₂O-AcOH 90-10-1-1). Se añade tolueno, y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano con un poco de metanol, después se vierte sobre éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 60 mg (Rdto = 97% expresado como ditrifluoroacetato) de producto esperado en forma de un sólido blanco.

20 CCM : Rf = 0,45 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2)

25 1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,15 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,75 a 2,07(m, 6H, CH₂-CH-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,51 (q, 1H, CH₂-CH₃) ; 2,76 (tl, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,96 (m, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 3,20 y 3,73 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,51 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) 4,23 (m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,67 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 6,38 y 7,35 (2d, 2H, H naftiridina) ; 7,20, 7,35, 7,47 y 7,54 (t, t enmascarado, dl y dl 4H, Hbenzotiazol) ; 7,73 y 10,05 (2m, 2H, Hmóviles) ; 8,36 ppm (s, 1H, N=CH-N).

SM : 559 (MH+) ; 557- (M-H-)

Ejemplo 35

30 Operando análogamente al ejemplo 34, a partir de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-alaninato de (1,1-dimetiletilo), se prepara la 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[2-(4-metoxibencimidazolil)]alanina en forma de un sólido beige.

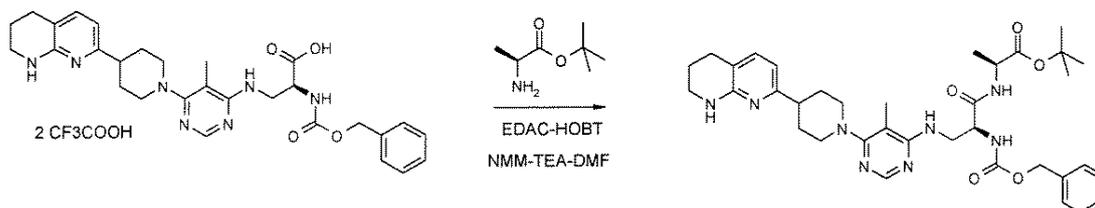
CCM : Rf = 0,40 (gel de sílice, eluyente: diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2)

35 1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,12 (m, 3H, CH₂CH₃) ; 1,65 a 2,07 (m, 6H, CH₂-CH-CH₂ y CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,47 (m, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,74 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,92 (m, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 3,17 y 3,73(2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,52(m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 3,79 (s, 1H, OCH₃) ; 4,18 (m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,81 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 6,35 y 7,36c (2d, 2H, H naftiridina) ; 6,72 y 7,18 (2d, 2H, NC(C)CHCHC(CH)OCH₃) ; 6,87 (s, 1H,NC(C)CHCHC(CH)OCH₃) ; 6,37, 7,70 y 9,84 (3Hmóviles) ; 8,32 ppm (s, 1H, N=CH-N).

SM : 572 (MH+) ; 570- (M-H-).

Ejemplo de referencia 36

40 Síntesis de 2-(2-benciloxycarbonilamino-3-{5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propinilamino)-propionato de terc-butilo.

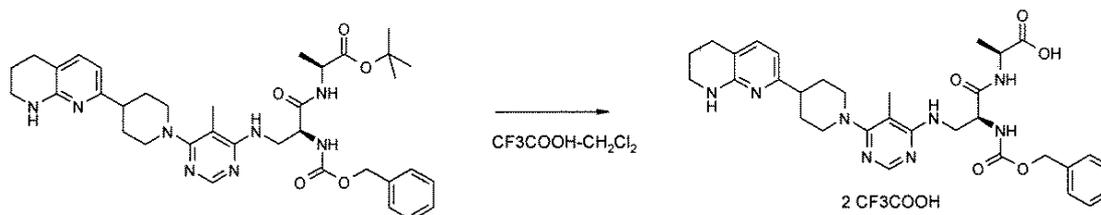


Se agitan 170 mg (0,30 mmoles) de 3-[[5-metil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alanina, 150 mg (1,0 mmoles) de L-alaninato de tercbutilo, 66 mg (0,48 mmoles) de 1-hidroxi-benzotriazol, 90 mg (0,48 mmoles) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 0,015 ml (0,135 mmoles) de N-metilmorfolina y 0,210 ml (1,50 mmoles) de trietilamina en 10 ml de dimetilformamida durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo-cloruro de metileno-metanol de 50-50-10. Se obtienen 120 mg (Rdto = 60%) de producto esperado en forma de un sólido blanco.

CCM : Rf = 0,40 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1)

SM : 673 (MH+).

Síntesis de ácido 2-(2-benciloxycarbonilamino-3-{5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propinilamino)-propiónico.



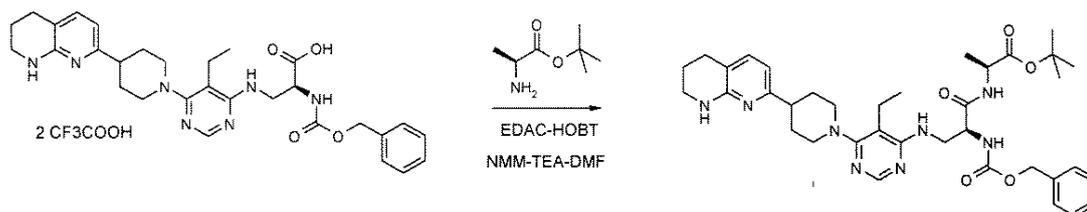
Se agitan 120 mg (0,179 mmoles) de 2-(2-benciloxycarbonilamino-3-{5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propinilamino)-propionato de tercbutilo en 5 ml de diclorometano con 1 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente : CH₂Cl₂-MeOH-H₂O-AcOH 90-10-1-1) Se añade tolueno, y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano con un poco de metanol, después se vierte sobre éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 95 mg (Rdto = 63% expresado como ditrifluoroacetato) de producto esperado en forma de un sólido blanco.

CCM : Rf = 0,45 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2)

SM : 616 (MH+).

25 Ejemplo de referencia 37

Síntesis de 2-(2-benciloxycarbonilamin-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}propinilamino)propionato de terc-butilo.



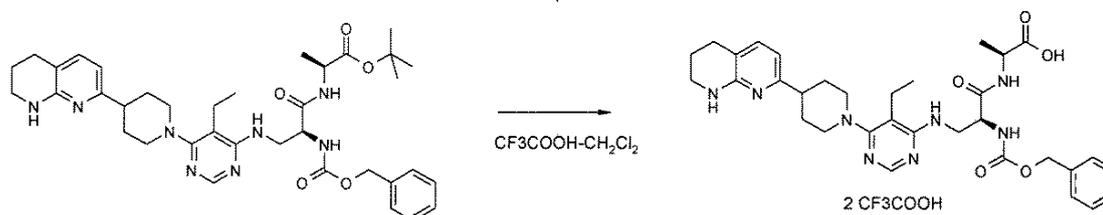
Se agitan 80 mg (0,15 mmoles) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alanina, 32 mg (0,20 mmoles) de L-alaninato de tercbutilo, 22 mg (0,16 mmoles) de 1-hidroxi-benzotriazol, 30 mg (0,16 mmoles) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 0,050 ml (0,45 mmoles) de N-metilmorfolina y 0,070 ml (0,50 mmoles) de trietilamina en 5 ml de dimetilformamida durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y el residuo se recoge en acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo-cloruro de metileno-metanol de 50-50-0 a 50-45-5. Se obtienen 55 mg (Rdto = 53%) de producto esperado en forma de un sólido blanco.

CCM : Rf = 0,30 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1)

¹H-RMN (CDC13) : δ 0,91 (t, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,38 (d, 3H, CONH-CH(CH₃)-CO) ; 1,48 (s, 9H, tBu) ; 1,79 a 2,07 (m, 6H, CH₂-CH₂-CH₂-NH, CH₂-CH-CH₂) ; 2,49 (m, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,66 (m, 1H, CH₂-CH-CH₂) ; 2,73 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 2,97 y 3,63 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,42 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-NH) ; 3,73 y 4,14 (2m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,31 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,44 (q, 1H, CONH-CH(CH₃)-CO) ; 5,14 (m, 2H, CH₂-Ph) ; 5,35, 6,92 y 7,89 (3H, Hmóviles) ; 6,42 y 7,14 (2d, 2H, H naftiridina) ; 7,36 (m, 5H, Ph) ; 8,29 ppm (s, 1H, N=CH-N).

SM : 687 (MH+).

Síntesis de ácido 2-(2-benciloxycarbonilamino-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propinilamino)-propionato de tercbutilo.



5 Se agitan 50 mg (0,073 mmoles) de 2-(2-benciloxycarbonilamino-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propinilamino)-propionato de tercbutilo en 5 ml de diclorometano con 0,5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente CH_2Cl_2 -MeOH- H_2O -AcOH 90-10-1-1). Se añade tolueno, y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano con un poco de metanol, después se vierte sobre éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 53 mg (Rdto = 85% expresado como ditrifluoroacetato) de producto esperado en forma de un sólido blanco.

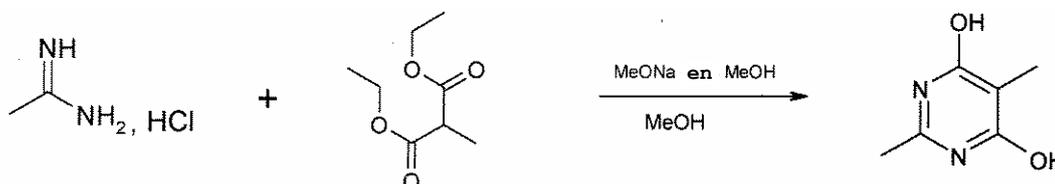
CCM : Rf = 0,12 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1)

15 1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,16 (t, 3H, CH_2 - CH_3) ; 1,41 (d, 3H, $\text{CONH-CH}(\text{CH}_3)\text{-CO}$) ; 1,80 a 2,10 (m, 6H, CH_2 - CH_2 - CH_2 -NH, CH_2 -CH- CH_2) ; 2,48 (m, 2H, CH_2 - CH_3) ; 2,79 (m, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_2 -NH) ; 3,00 (tl, 1H, CH_2 -CH- CH_2) ; 3,28 y 3,84 (2m, 4H, CH_2 - CH_2 -N- CH_2 - CH_2) ; 3,52 (m, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_2 -NH) ; 3,78 y 4,13 (2m, 2H, NH- CH_2 -CH-NH) ; 4,46 (m, 1H, NH- CH_2 -CH-NH) ; 4,59 (m, 1H, $\text{CONH-CH}(\text{CH}_3)\text{-CO}$) ; 5,05 (m, 2H, CH_2 -Ph) ; 6,41 y 7,38 (2d, 2H, H naftiridina) ; 6,68, 7,20, 7,95 y 9,68 (4H, Hmóviles) ; 7,31 (m, 5H, Ph) ; 8,28 ppm (s, 1H, $\text{N}=\text{CH-N}$).

SM : 631 (MH⁺).

Ejemplo 41

Síntesis de 2,5-dimetil-4,6-dihidroxi-pirimidina:



20 Un matraz que contiene 40 ml de metanol, en atmósfera de nitrógeno, se enfría a 0°C con un baño de hielo, se añaden 9,72 g de metilato de sodio (es decir, una disolución de concentración $c=3 \text{ mol.l}^{-1}$) a la mezcla de reacción, y después se añaden a 0°C y en pequeñas cantidades 5 g (53 mmoles) de clorhidrato de acetamidina. Se deja agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se añaden, gota a gota, 8,3 ml de metilmalonato de dietilo. Se mantiene la agitación durante 3 horas. Después el metanol se condensa a presión reducida (2 kPa). El bruto obtenido se recoge con un mínimo de agua, se enfría a 0°C, después se acidifica con ácido acético puro hasta un pH entre 4 y 5. El precipitado blanco formado se filtra, se aclara con agua, éter etílico y pentano. Después, el producto blanco se seca sobre P_2O_5 a presión reducida (0,2 kPa). Se obtienen 3,3 g (Rdto = 49%) de producto esperado.

CCM : Rf = 0,2 (Gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2).

30 1H-RMN (DMSOd₆): δ 1,68 (s, 3H, OH-CH=C- CH_3) ; 2,18 (s, 3H, N=C- CH_3).

Síntesis de 2,5-dimetil-4,6-dicloro-pirimidina:



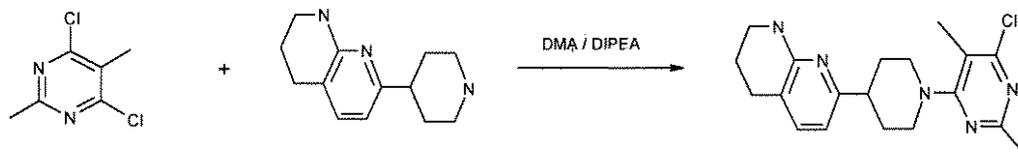
35 Una mezcla de 3,3 g (23,5 mmoles) de 2,5-dimetil-4,6-dihidroxi-pirimidina y 15 ml de oxiclورو de fósforo se lleva a reflujo durante 8 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte lentamente sobre una mezcla de hielo y agua. Esta fase acuosa se extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 3,39 g (Rdto = 81%) de producto esperado.

CCM : Rf = 0,9 (Gel de sílice, eluyente : acetato de etilo 100%)

1H-RMN (CDCl₃) : δ 2,46 (s, 3H, Cl-CH=C- CH_3) ; 2,68 (s, 3H, N=C- CH_3)

SM : 177/179 (MH+).

Síntesis de 6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-2,5-dimetil-4-cloro-pirimidina:



5 En un matraz que contiene 2,95 g (13,5 mmoles) de 4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidina libre de su sal, se añaden 2 g (11,3 mmoles) de 4,6-dicloro-2,5-dimetil-pirimidina en disolución en 25 ml de dimetilacetamida y 5 ml de diisopropiletilamina. Esta mezcla se calienta a 130°C durante 4 horas, después se concentra hasta sequedad a vacío. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y una disolución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se separa, y la fase acuosa se reextrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas
10 reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, y después el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (100%), después con acetato de etilo-metanol (95-5). Se obtienen 2,2 g (Rdto = 55%) de producto esperado.

Preparación de la naftiridina en forma de amina libre:

15 Se desplazan 8,3 g de naftiridina de su sal por 6 equivalentes másicos de resina básica Amberlist A21 (resina del tipo R-NMe₂) en una mezcla CH₂Cl₂/MeOH/AcOEt 1/1/1 en agitación durante 30 minutos. Se lava anteriormente la resina, y se deja hinchar 20 minutos en esta mezcla de disolvente. Esta operación debe repetirse 3 veces para que el desplazamiento de la sal sea total.

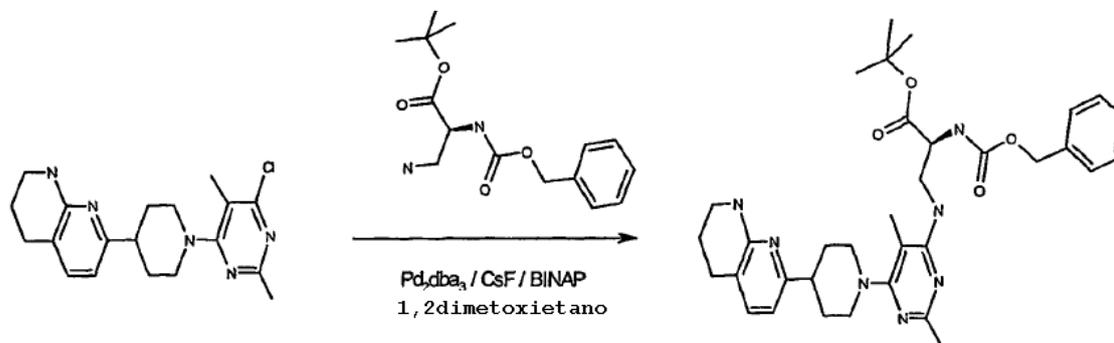
Después de filtrar la resina y evaporar los disolventes, se obtienen 2,95 g (13,5 mmoles) de naftiridina libre.

CCM : Rf = 0,15 [gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol 95-5]

20 1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,90 y 2,01 (2m, 6H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂-CH₂) ; 2,26 (s, 3H, CH₃) ; 2,51 (s, 3H, N=C-CH₃) ; 2,72 (m, 3H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂-CH₂) ; 2,97 y 3,97 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂) ; 3,42 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 6,41 y 7,16 (2d, 2H, CH=CH naftiridina).

SM : 358(MH+).

Síntesis de 3-[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-2,5-dimetil-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo).



25 Una mezcla de 2,2 g (6,15 mmoles) de 6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-2,5-dimetil-4-cloro-pirimidina y 2,17 g (7,38 mmoles) de 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetil-etilo) (preparado según J. Med. Chem. (2001), 44(8), 1158-1176), en presencia de 1,31 g (8,61 mmoles) de fluoruro de cesio, 383 mg (0,615 mmoles) de (2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo y 281 mg (0,307 mmoles) de tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0), en 55 ml de 1,2-dimetoxietano, se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se devuelve a temperatura ambiente, se añaden entonces 281 mg (0,307 mmoles) de tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0), después la mezcla de reacción se lleva a reflujo durante otras 24 horas. Después de enfriar, la disolución se concentra hasta sequedad a presión reducida (2 kPa), y después se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta, y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre alúmina con un gradiente de éter isopropílico/acetato de etilo (50/50)-diclorometano (50-50). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen para una segunda purificación sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo-heptano-metanol 50-50-0 a 90-0-10. Se obtienen 550 mg (Rdto = 15%) de producto esperado.

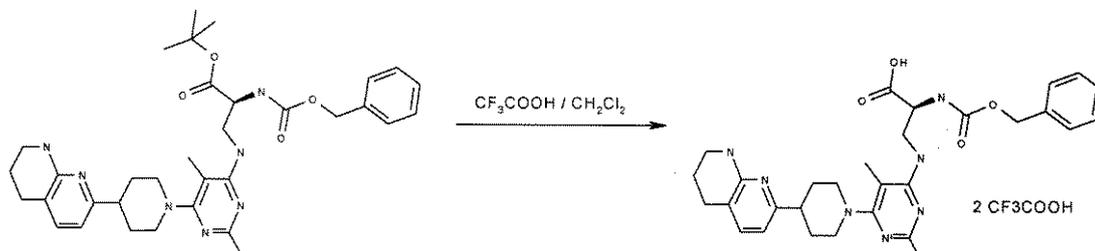
CCM : Rf = 0,3 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol 90-10)

40 1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,46 (s, 9H, tBu) ; 1,92 (m, 9H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂-CH₂, C=C-CH₃) ; 2,41 (s, 3H, N=C-CH₃) ; 2,70 (m, 3H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂-CH₂) ; 2,91 y 3,66 (2m, 4H, CH₂-CH₂-N-CH₂-

CH₂) ; 3,44 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 3,90 (m, 2H, NH-CH₂-CH-NH) ; 4,38 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,13 (s, 2H, O-CH₂-Ph) ; 6,42 y 7,16 (2d, 2H, CH=CH naftiridina) ; 7,35 (m, 5H, Ph).

SM : 616(MH+)

Síntesis de ácido correspondiente:



10 Se agita a temperatura ambiente una mezcla de 500 mg (0,81 mmoles) de 3-[[6-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-2,5-dimetil-4-pirimidinil]amino]-N-[(fenilmetoxi)carbonil]alaninato de (1,1-dimetiletilo) y 5 ml de ácido trifluoroacético en 30 ml de diclorometano durante 24 horas. Se añade entonces un tolueno, y la mezcla se evapora hasta sequedad. El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano con un poco de metanol, después se vierte sobre éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 485 mg (Rdto = 76% expresado como ditrifluoroacetato) de producto esperado.

CCM : Rf = 0,3 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1).

15 1H-RMN (CDCl₃) : δ 1,97 (m, 9H, NH-CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂-CH₂, C=C-CH₃) ; 2,54 (s, 3H, N=C-CH₃) ; 2,78 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 2,98 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂-CH₂) ; 3,22 y 3,80 a 4,07 (2m, 6H, N-CH₂-CH₂-CH-CH₂-CH₂, NH-CH₂-CH-NH) ; 3,51 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂) ; 4,45 (m, 1H, NH-CH₂-CH-NH) ; 5,10 (s, 2H, O-CH₂-Ph) ; 6,42 y 7,37 (2m, 3H, CH=CH naftiridina, NH móvil) ; 7,32 (m, 5H, Ph).

SM : 560 (MH+) ; 426 [MH+ -(COOCH₂Ph)]+.

Ensayo farmacológico: Ensayo ELISA de quistrina/Receptor Vitronectina (α_vβ₃)

Protocolo:

20 Se revisten placas de 96 pocillos Maxisorp una noche a 40°C con 100 μl de quistrina a 1 μg/ml (dilución en tampón de revestimiento: carbonato 0,05 M/NaOH pH 9,6). Al día siguiente, los pocillos se vacían, y se fijan los ligandos (quistrina) (tampones de fijación: PBS que contiene 0,5% de BSA (pH= 7,4)) durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación suave de 125 rpm. Los pocillos se lavan seis veces (tampón de lavado: PBS que contiene 0,05% de Tween 20 (pH 7,7) y después se añade, por pocillo, y en este orden:

25 40 μl de tampón de incubación

10 μl de la dilución del producto a ensayar (los productos se diluyen en una mezcla 50:50 DMSO/agua)

50 μl de receptor α_vβ₃ humano (véase, Pytella et al. Methods Enzymol. (1987) 144 (dilución en tampón de incubación a adaptar según el lote de receptor y según el ligando). El ligando, el receptor α_vβ₃ y los productos a estudiar se co-incuban durante 3 horas a temperatura ambiente con una agitación suave de 125 rpm.

30 Los pocillos se lavan nuevamente seis veces, y después se incuban durante 2 horas a temperatura ambiente con una agitación suave de 125 rpm, en presencia de 100 μl de anticuerpos anti-receptor acoplados a una peroxidasa (los anticuerpos 4B12-HRP se diluyen en tampón de incubación (50 mM TRIS pH 7,4 ; 0,5 % de BSA ; 0,05 % de Tween 20 ; 1 mM MnCl₂ ; 50 μM CaCl₂ ; 50 μM de mgCl₂ ; 100 mM NaCl). La dilución se adapta según el lote del receptor.

35 Los pocillos se lavan seis veces antes de la medida de la unión ligando-receptor realizada por medio de un kit revelador de peroxidasa (TBM Microwell Peroxidase Substrate System Kirkegaard ; Ref cat. 50-76-00).

Este kit contiene un frasco A de sustrato (3,3',5,5'-tetrametilbencidina a 0,4 g/l) y un frasco B (H₂O₂ al 0,02 % en tampón de citrato/ácido cítrico). Extemporáneamente, un volumen de A se mezcla con un volumen de B, y después la mezcla de reacción se distribuye a razón de 100 μl/pocillos.

40 La reacción enzimática se desarrolla entre 6 a 10 minutos para quistrina/α_vβ₃, y después su evolución se detiene por adición de 100 μl de ácido fosfórico 1M. La densidad óptica se determina a 450 nm.

Expresión de los resultados

Se traza la curva siguiente: el porcentaje de unión en función del logaritmo de cada concentración del producto sometido a ensayo.

45 Para cada producto, se determina la IC₅₀ siguiendo la fórmula siguiente:

$$IC_{50} = (B_0 + B_{min}) / 2$$

ES 2 369 561 T3

B0 = Máximo de unión en ausencia de todo producto.

Bmin = Mínimo de unión en presencia de la concentración más elevada de producto.

Ejemplo	K/VnR IC ₅₀ (nM)
1	3
3	3,1

Actividad in vivo

Hipercalcemia inducida por la hormona paratiroidica (PTH) en un modelo de rata tiroparatiroidectomizada (TPXT).

- 5 Se induce la estimulación de la resorción ósea en ratas TPXT por perfusión de PTH, y las variaciones de la resorción ósea se siguen mediante la concentración de calcio en el suero.

10 Las ratas macho Sprague Dawley, que pesan 150-200 g, se tiroparatiroidectomizan. Las ratas se someten a un régimen estándar que contiene 7 g Ca/kg (UAR) y agua de Volvic. La eficacia de la tiroparatiroidectomía se ensaya midiendo las concentraciones de Ca en el suero 8 días después de la operación en animales en ayunas desde el día anterior. Las ratas se consideran que están tiroparatiroidectomizadas cuando los porcentajes de Ca en el suero son inferiores a 80 mg/l. La PTH (1-34) de rata (Bachem) se disuelve en 0,15 M de NaCl Cys.HCl 2% y se suministra por minibombas osmóticas (ALZET 2001D) en dosis de 200 pmoles/kg/h. Las minibombas se introducen en las cavidades intraperitoneales con anestesia (quetamina - 75 mg/kg y acepromazina - 2,5 mg/kg) en ratas TPXT en ayunas desde el día anterior. Las ratas TPXT de control reciben las minibombas llenas con el vehículo de la PTH.

15 El producto a ensayar, o el vehículo (controles y ratas tratadas por la PTH), se administra 2 veces por vía subcutánea (2 ml/Kg de peso corporal) en los tiempos 0 y 3h después del inicio de la infusión de PTH. El ensayo se continúa durante las 6 horas siguientes. Al final del tratamiento, se recoge la totalidad de la sangre después de decapitación. Las muestras de sangre se centrifugan a 3000 rpm durante 15 mn (CR422 Jouan) para obtener el suero.

20 Las concentraciones totales de Ca en el suero se miden por colorimetría (Ciba-Corning) utilizando un sistema de lectura de microplacas IEMS Labsystems, a 540 nm.

La diferencia entre los valores medios de calcemia en ratas tratadas y los grupos del control se analiza por varianza y por el test de Dunnett.

La actividad de un producto se calcula por la fórmula siguiente:

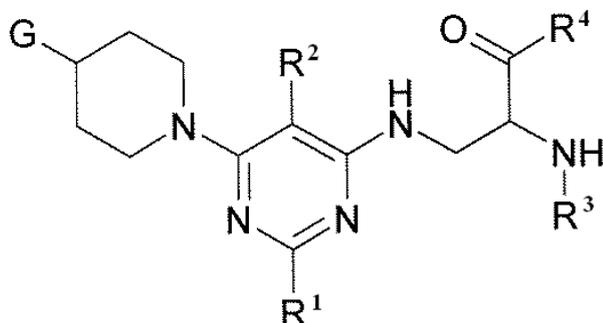
25
$$\% \text{ de efecto} = \frac{\text{Calcemia (producto)} - \text{calcemia (PTH)}}{\text{Calcemia (PTH)} - \text{calcemia (control)}} \times 100$$

Los productos de los ejemplos 6, 9, 13 y 15 a 19, ensayados por el método descrito anteriormente, se han mostrado activos a dosis de 2 veces 1 mg/kg a 2 veces 10 mg/kg por vía subcutánea en la rata.

30

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto de la fórmula (I)



5 en todas las formas isómeras, solas o en mezcla, así como sus sales de adición fisiológicamente aceptables y así como sus solvatos, en la que

G representa 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-ilo.

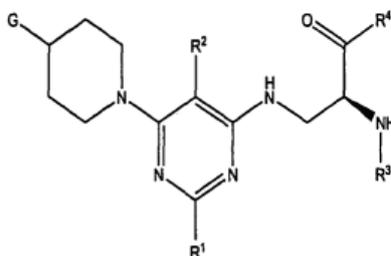
R¹ representa metilo

R² representa metilo

10 R³ representa benciloxycarbonilo, y

R⁴ representa OH o t.butoxi

2.- Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula



15 3.- Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 en la cual R⁴ representa OH.

4.- Un Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 en la cual R⁴ representa t.butoxi

5.- A título de medicamento, un compuesto de fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tal se ha definido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

20 6.- Una composición farmacéutica que comprende un medicamento tal como se ha definido en la reivindicación 5 así como uno o más excipientes.

7.- A título de medicamento, que tiene una actividad antagonista del receptor de la vitronectina, un compuesto de fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tal se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

25 8.- A título de medicamento, que tiene una actividad inhibidora de la resorción ósea o para el tratamiento o la prevención de la osteoporosis, un compuesto de fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tal se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

9.- A título de medicamento, que tiene una actividad inhibidora del crecimiento tumoral o de las metástasis cancerosas, un compuesto de fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tal se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

30 10.- A título de medicamento, que tiene una actividad antiinflamatoria o para el tratamiento o la prevención de los trastornos cardiovasculares, la restenosis, la arterioesclerosis, las nefropatía o retinopatías, un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus profármacos tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

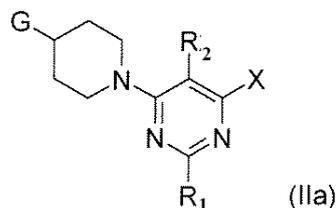
11.- Utilización de un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tales como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de medicamentos destinados a la prevención o al tratamiento de la osteoporosis.

5 12.- Utilización de un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tales como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de medicamentos destinados a inhibir el crecimiento tumoral o las metástasis cancerosas.

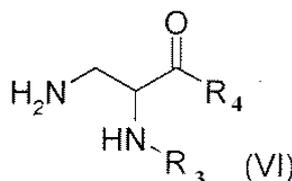
13.- Utilización de un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tales como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de medicamentos destinados a la prevención o al tratamiento de los trastornos cardiovasculares, restenosis, arteriosclerosis, nefropatías o retinopatías.

10 14.- Un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual:

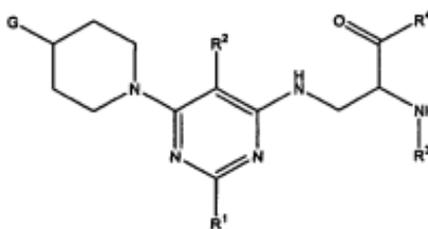
se hace reaccionar un producto de la fórmula (IIa)



15 en la que R^1 , R^2 , G son tales como se definen anteriormente y X representa un átomo de halógeno, con un producto de la fórmula (VI)



en la que R^3 y R^4 son como se definen anteriormente, bien en presencia de una base fuerte, o bien por catálisis con paladio, para obtener un producto de fórmula (I)



20

después el producto de la fórmula (I) se somete eventualmente a la hidrólisis y/o a la salificación.

15.- Un procedimiento según la reivindicación 14 en el cual X representa un átomo de cloro.