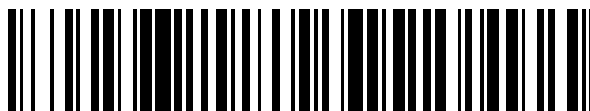


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 540**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2009 E 09784467 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2315767**

54 Título: **Derivados de piridino-piridinonas, su preparación y su aplicación en terapéutica**

30 Prioridad:

08.07.2008 FR 0803862

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

17.01.2014

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BELLEVERGUE, PATRICE;
LASSALLE, GILBERT;
MCCORT, GARY;
MARTIN, VALÉRIE;
SAVI, PIERRE y
VOLLE-CHALLIER, CÉCILE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 438 540 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).

DESCRIPCION

Derivados de piridino-piridinonas, su preparación y su aplicación en terapéutica.

5 La presente invención se refiere a derivados de piridino-piridinonas sustituidos en posición 7 con un arilo o heteroarilo él mismo sustituido de manera óptima con un resto de tipo $-[C(R3)(R4)]_m-U-N(R5)(R6)$, a su preparación y a su aplicación en terapéutica como inhibidores de la actividad quinasa de los receptores de los ligandos PDGF (Platelet derived growth factors) y opcionalmente de los receptores del ligando FLT3 (fms-like tyrosine kinase receptor).

10 Los receptores FLT3 y PDGF-R son miembros de la clase III de la familia de los receptores con tirosina quinasas (RTK), de la que forman parte igualmente el receptor del Stem cell factor (c-kit) y de M-CSF (c-fms). Se caracterizan por un dominio extracelular compuesto por 5 dominios semejantes a inmunoglobulina que contienen la región de unión al ligando, un dominio transmembrana, y una parte intracelular compuesta por un dominio yuxtamembrana y por un dominio quinasa separado en dos por un dominio de inserto (split domain) (Ullrich y Schlessinger, 1990).

15 La fijación de los ligandos sobre los RTK induce la dimerización de los receptores y la activación de su parte tirosina quinasa que da lugar a la transfosforilación de los restos tirosina (Weiss y Schlessinger, 1998). Estos restos fosforilados sirven así de punto de anclaje a las proteínas intracelulares de la señalización que en último término provocan diferentes respuestas celulares : mantenimiento, división, proliferación, diferenciación, o también migración celular. (Claesson-Welsh, 1994).

20 El gen que codifica FLT3 está situado en el cromosoma 13q12 (Rosnet et al, 1992) y codifica la proteína FLT3 (antígeno CD135) expresada específicamente por las células hematopoyéticas y más particularmente las células inmaduras como las células madre hematopoyéticas y los progenitores multipotentes mieloides y linfoides y su expresión desaparece durante la diferenciación hematopoyética. Su ligando, el ligando FLT3 induce la dimerización del receptor, seguido de la autofosforilación de la parte intracelular del receptor que da lugar a la activación de la cascada de señalización. Los efectos de la activación del receptor por su ligando son la supervivencia y la expansión de los progenitores multipotentes.

25 Se han puesto de manifiesto dos isoformas de receptores de los PDGFs, la cadena PDGF-Ralfa y la cadena PDGF-Rbeta, que en respuesta a la fijación de sus ligandos se homo o se heterodimerizan e inducen la señalización intracelular. Los receptores de los PDGF son expresados esencialmente por las células de origen mesenquimatoso y se encuentran principalmente en los fibroblastos, las células musculares lisas, los pericitos y las células gliales (Ross et al.1986, Heldin, 1992).

30 El « Platelet Derived Growth Factor », PDGF, proteína con un peso molecular de aproximadamente 30.000 daltons, es secretada esencialmente por las plaquetas, accesoriamente por el endotelio, los músculos lisos vasculares y los monocitos. Está formado por dos cadenas polipeptídicas unidas entre sí por puentes disulfuro que forman bien homodímeros o bien heterodímeros. Se han descrito cuatro genes (7p22, 22q13, 4q31 y 11q22) que codifican 4 cadenas polipeptídicas diferentes (A, B C y D), que una vez dimerizadas proporcionan cinco ligandos biológicamente
35 activos PDGF-AA, BB, CC, DD y AB (para revisión, Yu et al, 2003). Existe una especificidad de unión, principalmente PDGF-AA para la isoforma alfa del receptor, PDGF-D para la forma BB, y PDGF-C para la forma alfa y alfa beta. Los ligandos PDGF son mitógenos potentes, pero están implicados igualmente en los fenómenos de migración, supervivencia, apoptosis y transformación celular.

40 Los inhibidores de la función de PDGF-R alfa, beta y FLT3 intervienen en diferentes dominios terapéuticos. Entre los fenómenos fisiopatológicos en los que pueden estar implicados estos receptores se encuentran, los cánceres líquidos o leucemias, los cánceres sólidos con o sin metástasis dirigidos a las células tumorales y/o las células del entorno tumoral (vasculares, fibroblásticas), las fibrosis y las enfermedades vasculares :

A. Cánceres líquidos

Las leucemias son de diferentes tipos y afectan bien al compartimento mieloide o bien al compartimento linfoide.

45 La expresión de FLT3 en las células leucémicas procedentes de leucemias agudas mieloides (LAM) es del orden de 100% de los casos, y FLT3 contribuye así a estimular la supervivencia y la proliferación de las células leucémicas (Carow et al, 1996 ; Drexler et al, 1996, Stacchini et al, 1996).

50 Además, FLT3 es el foco de mutaciones activadoras en 22 a 30% de las LAM adultas y 11 % de los niños. Se trata muy frecuentemente de duplicaciones en tándem (ITD) en la región transmembrana del receptor (más particularmente los exones 14 y 15). Estas mutaciones conservan el marco de lectura y su tamaño puede variar entre 18 y 111 pares de bases. Más raramente en aproximadamente 7% de las LAM, se encuentra una mutación puntual en el resto D835 situado en el dominio quinasa. En la mayoría de los casos, las formas FLT3 ITD tienen un mayor riesgo de recaída y son marcadores de pronóstico de supervivencia baja. Estos dos tipos de mutaciones dan lugar a una actividad constitutiva del dominio quinasa independiente de la estimulación por el ligando y se ha
55 mostrado que transforman las células hematopoyéticas *in vitro* e *in vivo* (Mizuki et al, 2000; Tse et al ; 2000). De

forma elegante, Kelly et al. (2002), han mostrado en un modelo de reconstitución de médula ósea en el ratón que FLT3 ITD provocaba un síndrome mieloproliferativo.

5 El interés de utilizar inhibidores de la actividad tirosina quinasa se ha mostrado a la vez *in vitro* e *in vivo* por varios equipos, y recientemente en el modelo de reconstitución de médula ósea FLT3 ITD, se ha mostrado que un inhibidor de este tipo es capaz de inducir la regresión del tumor y aumentar la supervivencia de los animales (Ofarrel, 2003).

Además, datos recientes ponen de manifiesto el interés de combinar dichos inhibidores con citotóxicos tales como la daunorrubicina (Levis et al, 2004).

De forma interesante, las células blásticas de tipo LAM pueden igualmente sobreexpresar otros receptores con actividad quinasa como c-kit o también PDGF-R.

10 Los síndromes mieloproliferativos/displásicos

De forma bastante frecuente, se han mostrado anomalías citogenéticas en respuesta a translocaciones cromosómicas en los síndromes mieloproliferativos. Estas reorganizaciones generan proteínas de fusión con actividad tirosina quinasa desreguladas implicadas en la proliferación de las células mieloides blásticas.

-proteínas de fusión con actividad quinasa PDGF-R beta

15 Las proteínas de fusión con actividad quinasa PDGF-R beta están constituidas por la parte intracelular de PDGF-R-beta y por otra parte por un dominio N-ter de otra proteína (generalmente un factor de transcripción). Se han mostrado principalmente en las leucemias mielomonocitaria crónica (LMMC) : Rab5/PDGF-Rbeta, H4-PDGF-Rbeta, HIP1-PDGF-RB o también Tel/PDGF-R beta. Esta última es la más representada. Procede de la translocación t(5;12)(q31;p12) y codifica una proteína de fusión constituida por la parte N-terminal del factor de transcripción Tel y por la parte C-terminal de PDGF-Rbeta. Un dominio de oligomerización presente en la parte Tel, da lugar a una forma dimerizada de la proteína de fusión y a la actividad constitutiva del dominio quinasa. Se ha mostrado en varias ocasiones que esta proteína es capaz *in vitro* de transformar las células hematopoyéticas y principalmente de forma detallada en el artículo de M. Carrol et al. (PNAS, 1996, 93, 14845-14850). *In vivo*, esta proteína de fusión da lugar a un síndrome de hiperproliferación de las células mieloides (Ritchie et al., 1999).

20 Además, tanto en animales como en clínica en el ser humano, se ha mostrado que los inhibidores de la actividad tirosina quinasa inhiben la proliferación de las células blásticas y permiten detener el proceso de leucemogénesis.

-proteínas de fusión con actividad quinasa PDGF-R alfa

30 Se han mostrado dos proteínas de fusión que implican PDGF-R alfa: bcr-PDGF-Ralfa presente en una leucemia mieloide crónica (CML) atípica y FIP1L1-PDGF-Ralfa encontrada en una sub-población de leucemias, las LEC « leucemias de eosinófilos », que proceden de un síndrome de hiper-eosinofilia (Griffin et al. 2003). Esta proteína de fusión contiene una actividad constitutiva del dominio quinasa de PDGF-R alfa y es responsable de la proliferación anárquica de estas células.

Los inhibidores de la actividad quinasa de PDGF-R alfa han mostrado la eficacia en la proliferación de células FIP1L1-PDGF-R alfa positivas y recientemente un compuesto inhibidor ha recibido la indicación para las HES/CEL.

35 Así, inhibir la actividad quinasa de PDGF-Ralfa y beta y la actividad FLT3wt y FLT3ITD como hacen los compuestos de la invención, se revelará de interés terapéutico para las LAM.

40 Además de las LAM y los síndromes mieloproliferativos, otras leucemias pueden ser interesantes como dianas de dichos inhibidores como las B-LAL y las T-LAL (leucemias agudas linfoides-B o linfoides-T), en las que FLT3 está expresado igualmente. Además, en virtud de la expresión normal de FLT3 en las células madre hematopoyéticas y la evidencia de su expresión en las células madre leucémicas, los inhibidores de la actividad quinasa de FLT3 podrán revelarse de interés en todas las leucemias (como las CML) en las que está implicado el papel de las células madre leucémicas en la recidiva o la resistencia.

B. Cánceres sólidos

45 Los inhibidores de la actividad tirosina quinasa de los receptores PDGF-R alfa y beta pueden ser de interés para los cánceres sólidos bien dirigiéndose directamente a la célula tumoral que por autocrinia o paracrinia es sensible a la actividad del inhibidor TK de PDGF-R, o bien dirigiéndose a las células del entorno desestabilizando la red para favorecer la asociación con otros agentes terapéuticos.

- Ejemplos de cánceres sólidos en los que la diana es la célula tumoral

*** Cáncer de tejidos blandos : el sarcoma de Ewing**

5 El sarcoma de Ewing es una forma de cáncer de huesos que afecta principalmente a los niños y los adultos jóvenes (la media de edad es 13 años). Representa el 10% de los tumores óseos primarios y el riesgo de metástasis es importante. Es un tumor raro que afecta a 2 a 3 personas por millón de habitantes por año. Las células tumorales se caracterizan por una translocación cromosómica t(11;22) que codifica la proteína de fusión EWS/FLI1.

Las células responsables son las del mesénquima, que expresan el receptor PDGF-R-beta que induce la motilidad y el crecimiento de las células del sarcoma de Ewing bajo estimulación con PDGF-BB (Üren et al, 2003). Además, Zwerner y May (2001) han mostrado la expresión de PDGF-C por las células de sarcoma de Ewing.

10 Estas mismas células expresan igualmente el receptor RTK c-kit y se ha mostrado que un inhibidor de la actividad quinasa de PDGF-R y c-kit es capaz de inhibir el crecimiento tumoral de líneas de sarcoma de Ewing en un modelo de xenoinjerto en el ratón (Merchant et al., 2002).

*** Tumor del tejido conjuntivo (GIST, dermatofibrosarcoma)**

- GIST (tumores estromales gastro-intestinales)

15 El grupo de Fletcher (2004) se interesó en el 15 % de los GIST en los que KIT no está ni mutado ni sobreexpresado (KIT-wt). Estos autores han observado una fuerte sobreexpresión del receptor PDGF-R alfa. Esta situación se encuentra en aproximadamente un tercio de estos GIST KIT-wt. En cuanto a las mutaciones de PDGFRA, los autores observan (35 %) en el caso en el que KIT es normal. Los PDGFRA mutados tienen una actividad tirosina quinasa elevada y constitutiva y afectan al ácido aspártico en posición 842. De la misma forma que para los Sarcomas de Ewing, dos inhibidores de la actividad quinasa de c-kit y PDGF-R han mostrado su eficacia *in vitro* e *in vivo* sobre la proliferación de las células PDGF-Ralfa mutado (Le Tourneau et al. 2007; Corless et al., 2005).

- dermatofibrosarcomas (de Darier y Ferrand o protuberantes o DFSP)

25 El dermatofibrosarcoma de Darier y Ferrand (o DFSP) es un tumor dérmico de células fusiformes de malignidad intermedia caracterizado por una evolución lenta con un riesgo grande de recidiva en caso de exéresis insuficiente. En 1990 se descubrió una anomalía genética presente en 95% de los casos, con la puesta de manifiesto principalmente de la translocación de los cromosomas 17 y 22 t(17-22)(q22; q13) que resulta en la fusión de los genes COL1A1 y PDGF B y la gran cantidad de PDGFB sobreexpresa su receptor tirosina quinasa, PDGFR. Inhibir la actividad quinasa de PDGF-R es una terapia prometedor ya que *in vitro*, ésta da lugar a la inhibición de la proliferación y la apoptosis de las células tumorales e *in vivo* ésta permite la reducción del crecimiento tumoral en los modelos de injerto de tumores en los ratones inmunodeficientes (Sjöblom T et al., 2001). Además, los estudios clínicos han mostrado la eficacia (remisión completa o total) de una molécula de este tipo en los DFSP (para revisión véase Mc Arthur, 2007).

*** Gliomas y Glioblastomas :**

35 El glioblastoma es el tumor de cerebro más propagado y más agresivo con una supervivencia media de alrededor de 1 año. Los PDGF y sus receptores (alfa y beta) están expresados frecuentemente en los gliomas. Existe la posibilidad de que un bucle autocrino/paracrino pueda contribuir a la patogenicidad de estos tumores. El receptor PDGF-R-alfa se expresa preferentemente en las células del tumor, mientras que el receptor PDGF-beta se expresa preferentemente en las células endoteliales vasculares del tumor. Bloquear la actividad quinasa de PDGF-R ha mostrado su eficacia 1) *in vitro* por la disminución del número de colonias en agar blando y la inhibición de la proliferación de líneas celulares 2) en la reducción del crecimiento tumoral en modelos de injerto en el ratón desnudo 3) en asociación con la irradiación en modelos de injerto intracraneal de células de líneas de glioblastomas (Oerbel et al, 2006; Geng et al., 2005, Strawn et al.,1994 Chin et al, 1997).

45 Así, los compuestos de la invención son de interés para los sarcomas de Ewing, los GIST, los dermatofibrosarcomas pero también los tumores desmoides, los hemangiomas y otros fibrosarcomas para los que existen datos de expresión de PDGF-R.

C. PDGF-R como diana en el entorno tumoral

Angiogénesis

Las células del entorno del tumor forman parte integrante del desarrollo del cáncer ya sea en el caso de un tumor primario o secundario (metástasis). Entre las células del entorno que expresan PDGF-R y para las que el papel de

este receptor se ha puesto de manifiesto, se encuentran las células murales de los vasos es decir los pericitos y las células musculares lisas pero también los fibroblastos activados.

La angiogénesis es un proceso de generación de nuevos vasos capilares a partir de vasos preexistentes o por movilización y diferenciación de células de la médula ósea. Así, se observa a la vez una proliferación incontrolada de células endoteliales y una movilización de angioblastos a partir de la médula ósea en los procesos de neovascularización de los tumores. Se ha mostrado *in vitro* e *in vivo* que varios factores de crecimiento estimulan la proliferación endotelial como VEGF y los FGF. Además de estos mecanismos, se ha puesto igualmente de manifiesto que las células murales como los pericitos y las células musculares lisas participan en la estabilización de los vasos neoformados. La invalidación de PDGF-R beta causa un déficit de los pericitos en el ratón y da lugar a la muerte de los animales al final de la gestación debido a micro-hemorragias y edemas (Hellström et al, 1999, Hellström et al, 2001). En un estudio elegante de trasplante, se ha mostrado que la expresión de PDGF-R-beta por los pericitos es necesaria para su reclutamiento a nivel de los vasos tumorales a través de la retención de PDGF-B por las células endoteliales pero también por el PDGF-B secretado por las células tumorales (Abramsson et al, 2003). En el modelo transgénico Rip1Tag2 de tumor pancreático, Song et al. han mostrado igualmente la expresión de PDGF-R beta en los progenitores perivasculares en la médula procedente de la médula ósea, progenitores que se diferencian en pericitos maduros alrededor del tumor.

El interés de bloquear la actividad de PDGF-R en los pericitos tumorales se ha demostrado por la utilización de inhibidor de la actividad tirosina quinasa de PDGF-R en modelos animales (modelo transgénico de tumor de páncreas e implante de tumor de glioma), y el efecto sobre el crecimiento tumoral se revela profundo en asociación con un inhibidor de la actividad quinasa de VEGF-R (Bergers et al., 2003). Los datos de la bibliografía (Cao et al, 2002, Fons et al., 2004) han puesto de manifiesto la intervención de PDGF-R alfa y de PDGF-C en la angiogénesis y en la diferenciación de los progenitores endoteliales hacia las células de tipo pericitos y células musculares lisas.

Fibroblastos activados

PDGF-R es abundante en el estroma tumoral y se encuentra en los fibroblastos activados (miofibroblastos). Se ha mostrado en dos estudios que la asociación de inhibidores o antagonistas de PDGF-R con agentes citotóxicos da lugar a una disminución de la microdensidad de los vasos de los cánceres de ovario (Apte et al.2004) y los cánceres de páncreas (Hwang et al., 2003). PDGF-R beta regula la presión del tejido intersticial del tumor (Heuchel et al.,1999) y la co-administración de inhibidores de PDGF-R y de agentes de quimioterapia mejora su liberación en las células tumorales disminuyendo la presión intra-tumoral (Griffon-Etienne, 1999). Finalmente, en un modelo murino, la administración de un inhibidor de la actividad quinasa de PDGF-R mejora el consumo de agentes de quimioterapia por el tumor y aumenta así su eficacia (Griffon-Etienne, 1999; Pietras et al., 2002 ; Pietras et al., 2003). Estos efectos son ciertamente el efecto de los TAF (tumour associated fibroblast), también denominados CAF (carcinoma associated fibroblastes), fibroblastos activados presentes alrededor del tumor que expresan PDGF-R, como ilustran los trabajos recientes de Hwang et al. (2008), Kain et al (2008), Pietras et al (2008) en modelos vivos de cáncer pancreático y de cancerogénesis cervical. La estimulación por el ligando PDGF producido por las células tumorales estimula los fibroblastos que producen la matriz extracelular y aumentan así la tensión intersticial. También, disminuir esta tensión puede facilitar la liberación de los fármacos en el seno del tumor y aumentar así su eficacia. Los fibroblastos activados presentes en el estroma tumoral representan por lo tanto una nueva diana terapéutica en oncología (para revisión véase Bouzin y Feron, 2007).

Metástasis

Varios trabajos indican que la pareja PDGF-R y PDGF-ligando está implicada en el desarrollo de las metástasis, ciertamente por su acción sobre la angiogénesis y la metastatización por la circulación sanguínea, pero también por un efecto directo sobre la linfangiogénesis y por lo tanto las metástasis diseminadas por los vasos linfáticos. Una revisión documenta principalmente el papel directo de PDGF-BB en la linfangiogénesis y las metástasis linfáticas (Cao et al., 2005). Pero la mayoría de los trabajos implican la expresión de PDGF-R en el entorno de las metástasis que favorece la solidificación y el desarrollo de los tumores secundarios. El ejemplo mostrado más frecuentemente es el desarrollo de las metástasis óseas.

*** Ejemplo de cáncer de la próstata :**

El hueso es frecuentemente el centro de las metástasis. 85 a 100% de los pacientes que mueren de cáncer de próstata tienen metástasis óseas. La quimioterapia mejora la supervivencia sin progresión y la supervivencia global, sin embargo debido a la extrema heterogeneidad de las metástasis óseas en un mismo paciente, la quimioterapia no es curativa. Se ha mostrado utilizando un modelo de ratones inmunodeficientes que PDGF-BB juega un papel importante en el desarrollo de las metástasis óseas osteoblásticas *in vivo* (Yu et al., 2003). El PDGF-DD, en cuanto a él, acelera el crecimiento de las células tumorales prostáticas y aumenta su interacción con las células del estroma. La expresión del receptor PDGF alfa y beta se ha puesto de manifiesto respectivamente en 62 y 75% de los cánceres de próstata. Además, un estudio inmunohistoquímico ha mostrado que el tumor prostático y sus metástasis expresaban PDGF-R (Hwang et al., 2003). Kim et al. (2003) han mostrado que PDGF-R se expresa en las metástasis óseas y las células endoteliales vasculares dependientes de las metástasis. Un inhibidor de tirosina

- quinasa de PDGF R asociado con un agente citotóxico, reduce sustancialmente las metástasis óseas del cáncer de la próstata en un modelo murino (Uehara et al., 2003). Además, esta misma asociación da lugar a la apoptosis de las células tumorales, de las células vasculares endoteliales y a la inhibición del crecimiento de las células tumorales en el hueso. El bloqueo de estos receptores y de sus vías de señalización en el hueso constituye un método terapéutico nuevo (Hwang et al. 2003; Uehara et al., 2003). En el ser humano, los ensayos clínicos han mostrado la ganancia que presenta la asociación de un inhibidor de PDGF-R y de un agente citotóxico en los pacientes que padecen cánceres de próstata hormonoresistentes con metástasis óseas. Una disminución del marcador (antígeno prostático específico) PSA > 50% se ha observado en efecto en 38% de los pacientes. La duración media de la respuesta de PSA era de 8 meses y la duración de la supervivencia sin progresión era de 11 meses.
- 10 A la vista de estos diferentes trabajos, parece que los compuestos de la invención son de interés para el tratamiento de los cánceres sólidos por su efecto sobre las células del entorno y en asociación con otros agentes terapéuticos como los agentes citotóxicos o los inhibidores de la angiogénesis.

D. Fibrosis

- Las fibrosis son frecuentemente la causa de un evento primario como un cáncer, el tratamiento con radioterapia, hepatitis, alcoholemia. La implicación de PDGF está claramente demostrada en la fibrosis pulmonar (incluyendo asbestosis), renal (glomerulonefritis), medular (frecuente asociada con leucemias de megacariocitos), inducida por radioterapia así como la fibrosis hepática y pancreática (ligada a la alcoholemia o a hepatitis) (para revisión véase JC Bonner, 2004). Una sobreexpresión de PDGF se ha mostrado claramente y se han mostrado igualmente resultados en los modelos in vivo con inhibidores de la actividad TK de PDGF-R. Entre estos estudios, el de Einter et al. (2002) ha mostrado que PDGF-CC es un inductor potente de la fibrosis renal. Los autores han ensayado la eficacia de un anticuerpo neutralizante en un modelo de ligadura uretral unilateral, en el que la fibrosis se desarrolla particularmente rápidamente. Han observado un efecto antifibrosante muy marcado con una reducción de la acumulación de miofibroblastos, una reducción de la acumulación de matriz extracelular y una reducción de los depósitos de colágeno IV. Otro estudio realizado en un modelo de fibrosis pulmonar inducida por Bleomicina en el ratón ha mostrado la eficacia de un inhibidor de la actividad TK de PDGF-R sobre la prevención de la fibrosis por inhibición de la proliferación de las células mesenquimales (Aono et al., 2005). En un modelo de fibrosis inducida por amianto, un inhibidor de PDGF-R TK redujo la progresión de la fibrosis en el parénquima pulmonar y el depósito de colágeno (Vuorinen K, Gao F, Oury TD, Kinnula VL, Myllärniemi M. El mesilato de imatinib inhibe la fibrogénesis en neumonía intersticial inducida por asbestos. *Exp Lung Res.* 2007 Sep;33(7):357-73). Varios equipos han mostrado la implicación de PDGF-R en la fibrosis hepática. Se ha mostrado claramente que PDGFBB y DD poseen características pro-fibrogénicas sobre las células estrelladas hepáticas (Rovida et al., 2008; Borkham-Kamphorst et al., 2007). In vivo, un inhibidor de PDGF-R TK es capaz de reducir la fibrogénesis precoz en un modelo de ligadura del canal biliar en la rata (Neef et al., 2006).
- También, a la vista de los datos de la bibliografía, los compuestos de la invención parecen de interés terapéutico para los diferentes tipos de fibrosis.

E. Enfermedades vasculares : aterosclerosis y restenosis, arteriosclerosis

- La proliferación y la migración de células musculares lisas vasculares contribuye a la hipertrofia íntima de las arterias y juega así un papel preponderante en la aterosclerosis y en la restenosis después de la angioplastia y endoarterectomía. Se ha demostrado claramente *in vitro* e *in vivo* en modelos animales, que PDGF está implicado en estos fenómenos. In vivo, se ha mostrado principalmente un aumento de la expresión de PDGF en un modelo « Vein graft » en el cerdo. Además, se ha mostrado igualmente que un inhibidor de la actividad TK de PDGF-R disminuía consecuentemente el tamaño de las lesiones de la arteria torácica y abdominal de ratones diabéticos ApoE-KO (animales tratados con estreptozotocina). Otro estudio ha mostrado que la inhibición de la señalización inducida por PDGF (TK o PDGF A antisentido) da lugar a una disminución de la formación de la neointima en modelos « balloon injury » y « coronary artery restenosis ». (Deguchi J, 1999, Ferns et al. 1991, Sirois et al, 1997, Lindner et al. 1995)

- Así, los inhibidores de la actividad tirosina quinasa de PDGF-R, tales como los compuestos de la presente invención representan una terapia destacada, bien sola, bien en asociación con compuestos antagonistas de otros factores de crecimiento implicados en estas patologías como FGF, en el tratamiento de las patologías ligadas a la proliferación de las células musculares lisas vasculares tales como aterosclerosis, restenosis post-angioplastia o resultante de la colocación de prótesis endovasculares (stents) o durante los puentes aorto-coronarios.

Los compuestos de la invención por su actividad inhibidora de la actividad TK de PDGF-R parecen de interés para tratar estas enfermedades vasculares.

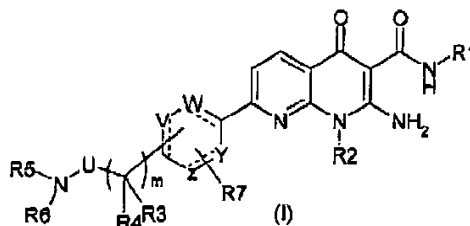
F. Otros

- Otras patologías parecen poder ser indicaciones para los compuestos de la invención como la hipertensión arterial pulmonar (HTAP) idiopática. La HTAP caracterizada por una elevación importante y continua de la presión en la

arteria pulmonar, da lugar a insuficiencia ventricular derecha y, frecuentemente, a la muerte del paciente. Está asociada al incremento de la proliferación y a la migración de las células musculares lisas de los vasos pulmonares. Schemuly et al. (2005) han mostrado que la inhibición de la actividad tirosina quinasa de los receptores de PDGF mejora considerablemente la evolución de la enfermedad. Para esto, se han utilizado entre otros un modelo de hipertensión arterial pulmonar experimental en la rata obtenido por administración de monocrotalina durante 28 días. Todas las ratas tratadas sobrevivieron, mientras que 50% de ellas murieron en el grupo testigo no tratado.

Compuestos heterocíclicos que son útiles como inhibidores de la actividad quinasa de los receptores de los ligandos PDGF y FLT3 han sido descritos por Supuran et al. (Expert Opinion on Therapeutic patents 2004, 14(1), 35-53).

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



en la que

R1 representa un grupo alquilo (C1-C4),

R2 representa $-(CH_2)_n-B$ en el que $n=0,1,2,3,4$ y B es un grupo cicloalquilo(C3-C5) o un grupo alquilo(C1-C4) sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor, un grupo alcoxi(C1-C4),

U representa un grupo carbonilo o un grupo $-CH_2-$,

Y, Z, V y W representan independientemente entre sí un grupo $-CH-$ o un átomo de carbono opcionalmente sustituido con un grupo R7 o un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre o un átomo de oxígeno; o ningún átomo, entendiéndose que el ciclo debe ser aromático y comprende entre 5 y 6 eslabones,

R3, R4 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4) lineal, o R3 y R4 forman junto con el carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo (C3-C5),

m es un número entero igual a 1, 2, 3, 4,

R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4),

R6 representa $-(CH_2)_n-L$ en el que $n=0, 1, 2, 3$ y L es un grupo seleccionado independientemente entre los grupos siguientes :

un grupo alquilo (C1-C5) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4),

un grupo cicloalquilo (C3-C5),

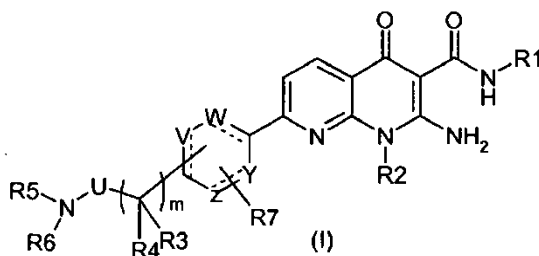
un arilo que comprende 6 átomos de carbono y sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógenos,

un heteroarilo que comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno o de azufre, sustituido opcionalmente con un grupo alquilo (C1-C4),

un heterociclo saturado en el que dicho heterociclo comprende entre 4 y 7 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y está sustituido opcionalmente en cualquier posición, incluido sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo fluoroalquilo(C1-C4), un grupo alquilo(C1-C4) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquil(C1-C4)sulfonamida,

R7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4) o un átomo de halógeno.

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



en la que

R1 representa un grupo alquilo (C1-C4),

- 5 **R2** representa $-(CH_2)_n-B$ en el que $n'=0,1,2,3,4$ y B es un grupo cicloalquilo(C3-C5) o un grupo alquilo (C1-C4) sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor, un grupo alcoxi (C1-C4),

U representa un grupo carbonilo o un grupo $-CH_2-$,

- 10 **Y, Z, V y W** representan, independientemente los unos de los otros un grupo $-CH-$ o un átomo de carbono sustituido opcionalmente con un grupo R7 o un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, o un átomo de oxígeno, o sin átomo, entendiéndose que el ciclo debe ser aromático y comprender entre 5 y 6 eslabones,

R3, R4 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4) lineal, o R3 y R4 forman junto con el carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo (C3-C5),

m es un número entero igual a 1, 2, 3, 4,

R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4),

- 15 **R6** representa $-(CH_2)_n-L$ en el que $n=0,1,2,3$ y L es un grupo seleccionado independientemente entre los grupos siguientes :

un grupo alquilo (C1-C5) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4),

un grupo cicloalquilo (C3-C5),

- 20 un arilo que comprende 6 átomos de carbono y sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógenos,

un heteroarilo que comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno o de azufre, sustituido opcionalmente con un grupo alquilo (C1-C4),

- 25 un heterociclo saturado en el que dicho heterociclo comprende entre 5 y 7 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y está sustituido opcionalmente en cualquier posición, incluido sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo fluoroalquilo (C1-C4), un grupo alquilo(C1-C4) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquil(C1-C4)sulfonamida,

R7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4) o un átomo de halógeno.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Por ejemplo, cuando L representa un heterociclo, la configuración absoluta de un carbono sustituido en dicho heterociclo puede ser R o S.

- 35 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir especialmente en el estado de bases o de sales de adición de ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en forma de solvatos, a saber en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de disolvente. Dichos solvatos forman parte igualmente de la invención.

En el marco de la presente invención, se entiende por:

- 5
 - un grupo alquilo: un grupo alifático saturado que comprende de 1 a 7 átomos de carbono (ventajosamente, de 1 a 4 átomos de carbono) y que es lineal o, cuando la cadena alquilo comprende al menos 3 átomos de carbono, puede ser ramificado o cíclico (incluida una ciclación solamente parcial). A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, terc-butilo, metil-ciclopropilo, pentilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, heptilo, etc ..., así como los grupos cicloalquilos definidos a continuación ;
- 10
 - un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico que comprende de 3 a 7 átomos de carbono (ventajosamente de 3 a 5 átomos de carbono) y en el que todos los átomos de carbono están implicados en el ciclo. Se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo ;
 - un grupo alcoxi : un grupo -O-alquilo, en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente ;
 - un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo ;
- 15
 - un grupo halogenoalquilo: un grupo que comprende un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno tal como se ha definido anteriormente ;
 - un heteroátomo : un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre ;
 - un grupo arilo: un grupo aromático monocíclico que comprende 6 eslabones, por ejemplo un grupo fenilo ;
- 20
 - un grupo heteroarilo : un grupo aromático monocíclico que comprende entre 5 y 7 eslabones con entre 1 y 3 heteroátomos tales como se han definido anteriormente. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos piridina, piracina, pirimidina, imidazol, pirrol, tiofeno, tiazol ;
 - un heterociclo : un grupo alquilo cíclico que comprende entre 5 y 7 eslabones con uno o varios heteroátomos tales como se han definido anteriormente. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos pirrolidina, morfolina, piperidina, piperacina.
- 25

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

R1 representa un grupo alquilo (C1-C4),

y/o

- 30 **R2** representa $-(CH_2)_n-B$ en el que $n=0,1$ y B es un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquilo (C1-C4) sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor, un grupo alcoxi (C1-C4),

y/o

U representa un grupo carbonilo o un grupo $-CH_2-$,

y/o

- 35 **Y, Z, V y W** representan, independientemente los unos de los otros un grupo $-CH-$ o un átomo de carbono sustituido opcionalmente con un grupo R7 o un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, o sin átomo, entendiéndose que el ciclo debe ser aromático y comprender entre 5 y 6 eslabones,

y/o

- 40 **R3, R4** representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4) lineal, o R3 y R4 forman junto con el carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo (C3-C5),

y/o

m es un número entero igual a 1, 2, 3, 4,

y/o

R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4),

y/o

5 **R6** representa $-(CH_2)_n-L$ en el que $n=0, 1, 2, 3$ y **L** es un grupo seleccionado independientemente entre los grupos siguientes :

un grupo alquilo (C1-C5) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4),

un grupo cicloalquilo (C3-C5),

10 un arilo que comprende 6 átomos de carbono y sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógenos,

un heteroarilo que comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno o de azufre, sustituido opcionalmente con un grupo alquilo (C1-C4),

15 un heterociclo saturado en el que dicho heterociclo comprende entre 5 y 7 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y está sustituido opcionalmente en cualquier posición, incluido sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo fluoroalquilo (C1-C4), un grupo alquilo(C1-C4) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquil(C1-C4)sulfonamida,

y/o

R7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4) o un átomo de halógeno.

20 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que **U** representa un grupo carbonilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un segundo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que **U** representa un grupo $-CH_2-$.

25 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un tercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que el ciclo que comprende Y, Z, V y W se elige entre los grupos fenilo, piridina, tiazol, tiofeno.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un cuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que **R3** representa un átomo de hidrógeno.

30 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un quinto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que **R4** representa un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un sexto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que **R5** representa un átomo de hidrógeno.

35 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un séptimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que **L** representa un grupo alquilo (C1-C5) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4).

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un octavo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que **L** representa un grupo cicloalquilo (C3-C5).

40 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un noveno subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que **L** representa un grupo heteroarilo que comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno o de azufre, sustituido opcionalmente con un grupo alquilo (C1-C4). Ventajosamente, el grupo heteroarilo se elige entre los grupos piridina, piracina, pirimidina, imidazol, pirrol, tiazol.

5 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un décimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que **L** representa un heterociclo saturado en el que dicho heterociclo comprende entre 5 y 7 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y está sustituido opcionalmente en cualquier posición, incluida sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo fluoroalquilo (C1-C4), un grupo alquilo (C1-C4) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquil (C1-C4) sulfonamida. Ventajosamente, dicho grupo heterocíclico se elige entre los grupos pirrolidina, morfolina.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un undécimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que **m** es igual a 1.

10 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un duodécimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que la cadena $-\text{[C(R3R4)]}_m\text{-U-N(R5)(R6)}$ está en posición para respecto al ciclo al que está unida.

15 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un decimotercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que la cadena $-\text{[C(R3R4)]}_m\text{-U-N(R5)(R6)}$ está en posición meta respecto al ciclo al que está unida.

Todos los grupos y subgrupos pueden utilizarse independientemente los unos de los otros en combinación para obtener los compuestos según la invención.

Entre las combinaciones de grupos y subgrupos correspondientes a los compuestos objeto de la invención, se puede citar una primera combinación correspondiente a los compuestos para los que :

20 **U** representa un grupo carbonilo,

R3, R4 representan un átomo de hidrógeno,

R5 representa un átomo de hidrógeno,

R7 representa un átomo de hidrógeno,

m es igual a 1,

25 y **R1, R2, Y, Z, V, W, R6**, **n** son tales como se han definido anteriormente.

Se puede citar una segunda combinación correspondiente a los compuestos según la invención para los que :

R1 representa un grupo alquilo (C1-C4),

R2 representa $-(\text{CH}_2)_n\text{-B}$ con $n' = 0$ ó 1 y **B** es un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquilo (C1-C4),

U representa un grupo carbonilo,

30 **Y, Z, V, W** representan, independientemente los unos de los otros, un heteroátomo, un átomo de carbono sustituido con un grupo R7 o un grupo -CH-,

R7 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C1-C4),

R3 representa un átomo de hidrógeno,

R4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4),

35 **R5** representa un átomo de hidrógeno,

R6 representa $-(\text{CH}_2)_n\text{-L}$ en el que **L** representa un grupo seleccionado entre los grupos siguientes :

o arilo que comprende 6 átomos de carbono y sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógenos,

o heteroarilo que comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno o de azufre,

5 o heterociclo saturado en el que dicho heterociclo comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y está sustituido opcionalmente en cualquier posición, incluido sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo fluoroalquilo (C1-C4), grupo alquilo (C1-C4) o un grupo cicloalquilo (C3-C5),

m es igual a 1,

y n es tal como se ha definido anteriormente.

Se puede citar una tercera combinación correspondiente a los compuestos según la invención para los que :

10 **R1** representa un grupo alquilo (C1-C4),

R2 representa $-(CH_2)_{n'}-B$ con $n'= 0, 1, 2, 3, 4$ y **B** es un grupo alquilo (C1-C4),

U representa un grupo carbonilo,

Y, Z, V, W representan, independientemente los unos de los otros, un heteroátomo, un átomo de carbono sustituido con un grupo R7 o un grupo -CH-,

15 **R7** representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C1-C4),

R3 representa un átomo de hidrógeno,

R4 representa un átomo de hidrógeno,

R5 representa un átomo de hidrógeno,

R6 representa $-(CH_2)_n-L$ en el que **L** representa un grupo seleccionado entre los grupos siguientes :

20 o arilo que comprende 6 átomos de carbono y sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógenos,

o heteroarilo que comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno o de azufre,

25 o heterociclo saturado en el que dicho heterociclo comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y está sustituido opcionalmente en cualquier posición, incluido sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo fluoroalquilo (C1-C4) o un grupo alquilo (C1-C4),

m es igual a 1,

y n es tal como se ha definido anteriormente.

30 Se puede citar una cuarta combinación correspondiente a los compuestos según la invención para los que :

R1 representa un grupo alquilo (C1-C4),

R2 representa un grupo $-(CH_2)_{n'}-B$ en el que $n'= 0, 1, 2, 3, 4$ y **B** es un grupo alquilo (C1-C4),

U representa un grupo carbonilo,

Y, Z, V, W representan, independientemente los unos de los otros, un heteroátomo, un grupo -CH-,

R3 representa un átomo de hidrógeno,

R4 representa un átomo de hidrógeno,

R5 representa un átomo de hidrógeno,

R6 representa $-(CH_2)_n-L$ en el que **L** representa un grupo seleccionado entre los grupos siguientes :

5 arilo que comprende 6 átomos de carbono y sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógenos,

heteroarilo que comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno o de azufre,

10 heterociclo saturado en el que dicho heterociclo comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y está sustituido opcionalmente en cualquier posición, incluido sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo alquilo (C1-C4) o un grupo cicloalquilo (C3-C5),

y m y n son tales como se han definido anteriormente.

Se puede citar una quinta combinación correspondiente a los compuestos según la invención para los que :

15 **R1** representa un grupo alquilo (C1-C4),

R2 representa un grupo $-(CH_2)_{n'-B}$ en el que $n'= 0, 1, 2, 3, 4$ y **B** es un grupo alquilo (C1-C4),

U representa un grupo carbonilo,

Y, Z, V, W representan un grupo $-CH-$,

R3, R4 representan un átomo de hidrógeno,

20 **R5** representa un átomo de hidrógeno,

R7 es un átomo de hidrógeno,

R6 representa $-(CH_2)_m-L$ en el que **L** representa un grupo alquilo (C1-C5) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4) o un grupo cicloalquilo (C3-C5),

m es igual a 1,

25 y n es tal como se ha definido anteriormente.

Una sexta combinación corresponde a los compuestos según la invención para los que :

R1 representa un grupo alquilo (C1-C4),

R2 representa un grupo $-(CH_2)_{n'-B}$ en el que $n'= 0, 1, 2, 3, 4$ y **B** es un grupo alquilo (C1-C4),

U representa un grupo carbonilo,

30 **Y, Z, V, W** representan un grupo $-CH-$,

R3, R4 representan un átomo de hidrógeno,

R5 representa un átomo de hidrógeno,

R7 es un átomo de hidrógeno,

R6 representa $-(\text{CH}_2)_n\text{-L}$ en el que **L** representa un grupo arilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógenos,

m es igual a 1,

5 n es tal como se ha definido anteriormente.

Una séptima combinación corresponde a los compuestos según la invención para los que :

R1 representa un grupo alquilo (C1-C4),

R2 representa $-(\text{CH}_2)_{n'}\text{-B}$ con $n' = 0$ ó 1 y **B** es un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquilo (C1-C4) sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor,

10 **U** representa un grupo carbonilo,

Y, Z, V, W representan, independientemente los unos de los otros, un heteroátomo, un grupo $-\text{CH}-$, un átomo de carbono sustituido opcionalmente con un grupo **R7** o sin átomo,

R3, R4 representan un átomo de hidrógeno, o **R3** y **R4** forman junto con el carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo (C3-C5),

15 **R5** representa un átomo de hidrógeno,

R6 representa $-(\text{CH}_2)_n\text{-L}$ en el que **L** representa un grupo heterociclo saturado sustituido opcionalmente en cualquier posición, incluida sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo fluoroalquilo (C1-C4), un grupo alquilo (C1-C4) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquil (C1-C4) sulfonamida,

20 **R7**, m y n son tales como se han definido anteriormente.

Una octava combinación corresponde a los compuestos según la invención para los que :

R1 representa un grupo alquilo (C1-C4),

R2 representa un grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{-B}$ donde $n = 0, 1, 2, 3, 4$ y **B** es un grupo alquilo (C1-C4) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C1-C4), **U** representa un grupo carbonilo,

25 **Y, Z, V, W** representan, independientemente los unos de los otros, un heteroátomo o un átomo de carbono o un grupo $-\text{CH}-$,

R7 es un átomo de hidrógeno,

R3, R4 representan un átomo de hidrógeno,

R5 representa un átomo de hidrógeno,

30 **R6** representa $-(\text{CH}_2)_n\text{-L}$ en el que **L** representa un grupo heteroarilo, sustituido opcionalmente con un alquilo (C1-C4),

m es igual a 1,

y n es tal como se ha definido anteriormente.

Una novena combinación corresponde a los compuestos según la invención para los que :

35 **R1** representa un grupo alquilo (C1-C4),

R2 representa un grupo $-(CH_2)_n-B$ en el que $n=0, 1, 2, 3, 4$ y **B** es un grupo alquilo (C1-C4),

U representa un grupo $-CH_2-$,

Y, Z, V, W representan un grupo $-CH-$

R3, R4 representan un átomo de hidrógeno,

5 **R5** representa un átomo de hidrógeno,

R6 representa $-(CH_2)_n-L$ en el que **L** representa un grupo heteroarilo,

m es igual a 1,

y n es tal como se ha definido anteriormente.

10 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°1)

2-amino-1-etil-7-[4-(2-[[1-etilpirrolidin-2-il]metil](metil)amino)-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°2)

15 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(piridin-3-ilamino)etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°3)

2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°4)

20 2-amino-7-(4-{2-[(2-clorofenil)amino]-2-oxoetil}fenil)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°5)

2-amino-7-(4-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}fenil)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°6)

2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(piridin-4-ilmetil)amino]etil}fenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°7)

25 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etil}fenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°8)

2-amino-1-etil-7-(4-{2-[(2-metoxietil)amino]-2-oxoetil}fenil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°9)

30 2-amino-7-{4-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]fenil}-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°10)

2-amino-1-etil-N-metil-7-(4-{2-[(1-metiletil)amino]-2-oxoetil}fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°11)

2-amino-7-{4-[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil]fenil}-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°12)

35 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(piracin-2-ilamino)etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°13)

ES 2 438 540 T3

- 2-amino-1-etil-7-[4-[2-(((2R)-1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°14)
- 2-amino-1-etil-7-[4-[2-(((2S)-1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°15)
- 5 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-(pirimidin-4-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°16)
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-(piridin-4-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°17)
- 10 2-amino-1-etil-N-metil-7-[4-[2-[(2-morfolin-4-ilet)amino]-2-oxoetil]fenil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°18)
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[5-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]piridin-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°19)
- 2-amino-1-etil-N-metil-7-[4-[1-metil-2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°20)
- 15 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[6-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]piridin-3-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°21)
- 2-amino-1-etil-7-[4-(2-[[4-etilmorfolin-3-il)metil]amino]-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°22)
- 20 2-amino-1-etil-7-[6-(2-[[4-etilmorfolin-3-il)metil]amino]-2-oxoetil]piridin-3-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°23)
- 2-amino-1-etil-7-[4-[2-(((2S)-1-etil-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°24)
- 2-amino-1-etil-7-[4-(2-[[4-etilmorfolin-3-il)metil]amino]-1-metil-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°25)
- 25 2-amino-1-etil-7-[4-[2-(((2S,4R)-1-etil-4-fluoropirrolidin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°26)
- 2-amino-1-etil-7-[4-[2-(((2R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°27)
- 30 2-amino-1-etil-N-metil-7-[4-[2-(((2R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]fenil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°28)
- 2-amino-1-etil-7-[5-[2-(((2R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]piridin-2-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°29)
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-(((2R)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)amino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°30)
- 35 2-amino-7-[4-[2-(((2R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°31)
- 2-amino-1-etil-N-metil-7-[4-[2-([[4-(1-metilet)morfolin-3-il)metil]amino]-2-oxoetil]fenil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°32)
- 40 2-amino-7-[4-(2-[[4-ciclopropilmorfolin-3-il)metil]amino]-2-oxoetil]fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°33)

ES 2 438 540 T3

- 2-amino-7-[5-[2-(((2R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]piridin-2-il]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°34)
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-(1,3-tiazol-2-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°35)
- 5 2-amino-1-etil-N-metil-7-[4-(2-(((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)amino)-2-oxoetil)fenil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°36)
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-(4-[2-oxo-2-((2-piridin-3-iletil)amino)etil]fenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°37)
- 10 2-amino-1-etil-N-metil-7-(4-[2-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-2-oxoetil]fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°38)
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-(4-[2-oxo-2-((2-piridin-2-iletil)amino)etil]fenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°39)
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-(4-[2-oxo-2-((2-feniletil)amino)etil]fenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 40)
- 15 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-(4-[2-oxo-2-((3-fenilpropil)amino)etil]fenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 41)
- 2-amino-1-etil-N-metil-7-[4-(2-(((1-metil-1H-pirrol-2-il)etil)amino)-2-oxoetil)fenil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°42)
- 20 2-amino-1-etil-7-[4-(2-(((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°43)
- 2-amino-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°44)
- 2-amino-7-[4-(2-(((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°45)
- 25 2-amino-1-etil-7-[4-(3-(((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)-3-oxopropil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°46)
- 2-amino-1-etil-7-[4-(4-(((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)-4-oxobutil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°47)
- 30 2-amino-1-etil-7-[4-(2-(((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)fenil]-4-oxo-N-propil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°48)
- 2-amino-7-[4-(2-(((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)fenil]-N-metil-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°49)
- 2-amino-1-ciclopentil-7-[4-(2-(((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°50)
- 35 2-amino-1-etil-7-[4-(5-(((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)-5-oxopentil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°51)
- 1-etil-7-[5-(2-(((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)tiopen-2-il]-N,2-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°52)
- 40 2-amino-7-[4-[2-(((2R)-1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil]fenil]-N-metil-1-(2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 53)

2-amino-1-etil-7-[4-[1-((2R)-1-etilpirrolidin-2-il)metil]carbamoil]ciclopropil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 54)

2-amino-1-etil-7-[2-[2-((2R)-1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil]-1,3-tiazol-4-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 55)

5 2-amino-1-etil-7-[4-[2-((2R)-1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil]-2-fluorofenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 56)

2-amino-7-[3-cloro-4-(2-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil]fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 57)

10 2-amino-7-[3-fluoro-4-(2-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil]fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 58)

2-amino-7-[3-metil-4-(2-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil]fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 59)

2-amino-1-(ciclopropilmetil)-7-[4-(2-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 60)

15 2-amino-1-etil-7-[4-(2-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil]-2-metilfenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamida (compuesto 61)

2-amino-1-etil-7-[3-(2-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°62)

20 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[3-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°63)

2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 64).

Debe indicarse que los compuestos anteriores se han denominado en nomenclatura IUPAC mediante el programa informático ACDLABS 10.0 ACD/name (Advanced Chemistry development).

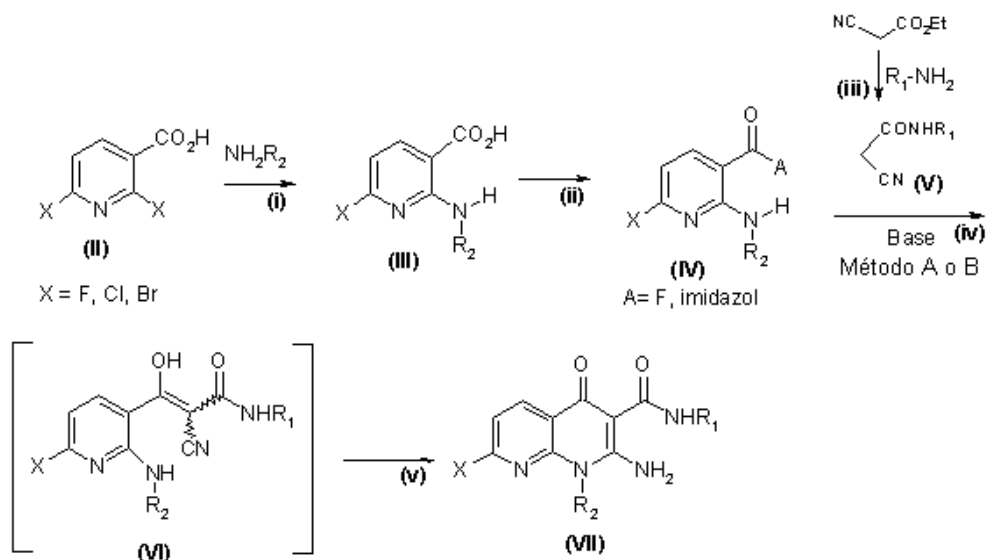
25 En el texto que sigue, se entiende por grupo protector Pg un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y desprotección se proporcionan en "Protective Groups in Organic Syntesis", Green et al., 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991).

30 En el texto que sigue, se entiende por grupo saliente un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Por ejemplo, este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se proporcionan en « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, 1985, p. 310-316.

35

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de la fórmula (I) según el procedimiento siguiente:

Esquema 1



5 Según el esquema 1, un ácido 2,6-dihalogenonicotínico de fórmula (II) se mono-sustituye en posición 2 con una amina de fórmula $R_2\text{-NH}_2$ (en la que R_2 es tal como se ha definido anteriormente respecto a los compuestos de fórmula (I), a temperatura ambiente, o a una temperatura de 50°C a 100°C , en calentamiento clásico o con microondas y en un disolvente prático tal como un alcohol por ejemplo etanol, n-butanol, *tert*-butanol o agua. El ácido (III), procedente de la etapa (i), se activa en derivado de fórmula (IV) bien en forma de fluoruro de ácido por la acción del fluoruro de cianurilo a temperatura ambiente, en presencia de una base tal como la trietilamina o la piridina y en un disolvente tal como diclorometano o THF, como describen G. Olah et al. en *Synthesis* (1973), 487, o en forma de imidazolida por la acción de carbodiimidazol en un disolvente tal como DMF o THF o por otros métodos conocidos por el experto en la técnica, tales como los descritos por Mukaiyama y Tanaka en *Chem. Lett.* (1976), 303 o por Ishikawa y Sasaki en *Chem. Lett.* (1976), 1407.

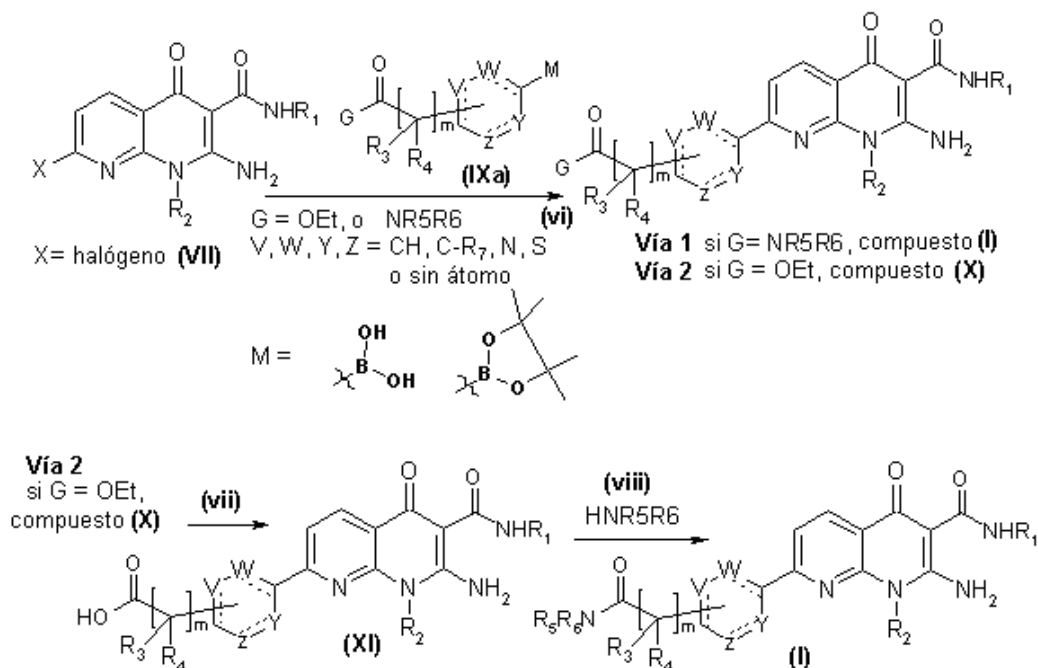
15 El fluoruro de ácido o la imidazolida de fórmula (IV) obtenidos después de la etapa (ii), muy reactivos pero estables, se ponen a reaccionar con una cianoacetamida N-sustituida de fórmula (V) según los métodos A o B.

20 Según el método A, dos equivalentes de una base tal como hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio, se utilizan para la etapa (iv) de condensación del derivado cianoacetamida N-sustituido (V), con un compuesto de fórmula (IV), después de una noche a temperatura ambiente, se obtiene una β -ceto-cianoacetamida de fórmula (VI), que se cicla en piridino-piridinona de fórmula (VII) por calentamiento a una temperatura comprendida entre 90 y 125°C en un disolvente polar tal como n-butanol, DMSO o DMF.

El método B es similar al método A para la etapa de condensación (iv) pero a la mezcla de reacción, se añade un tercer equivalente de la base utilizada y el compuesto de fórmula (VI) formado, se cicla in situ, a temperatura ambiente, para preparar directamente el compuesto piridino-piridinona de fórmula (VII).

25 Las N-alquilcianoacetamidas de fórmula (V) se preparan según la etapa (iii) haciendo reaccionar el cianoacetato de etilo con un exceso de amina de fórmula $R_1\text{-NH}_2$ (en la que R_1 es tal como se ha definido anteriormente respecto a los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención) en un disolvente tal como THF o etanol, a una temperatura que va de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente.

Esquema 2

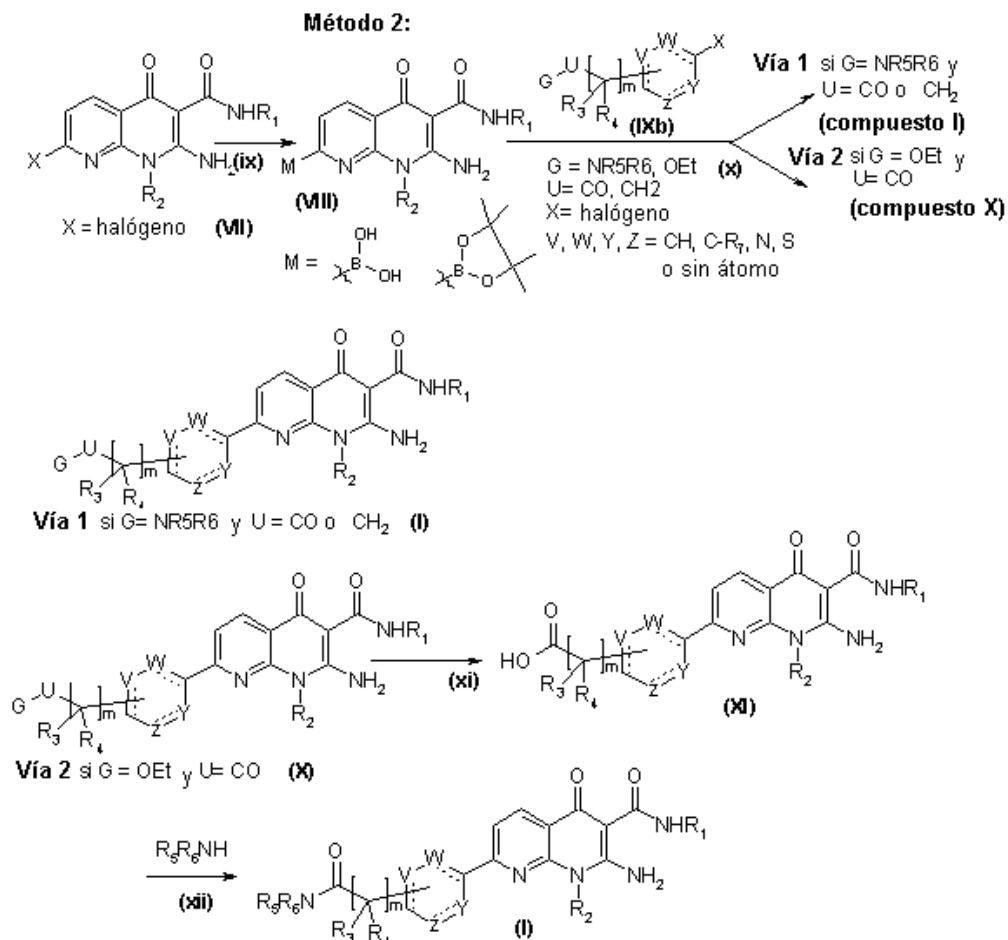


Para la obtención de los compuestos de fórmula (I) objeto de la presente invención son utilizables dos métodos a partir del intermedio halogenado de fórmula (VII). Según el método 1 descrito en el esquema 2, el intermedio (VII) se aplica en la etapa (vi) en una reacción de acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico o un éster borónico de bispinacol (IXa) y m, R₃ y R₄ y V, W, Y, Z son tales como se han definido anteriormente respecto a los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, entendiéndose que el ciclo debe comprender entre 5 y 6 eslabones, y G es bien un grupo alcoxi(C1-C4) tal como OEt o un resto -NR₅R₆, en el que R₅ y R₆ son tales como se han definido para el compuesto de fórmula (I). Esta reacción (vi) se hace en presencia de un complejo de paladio (en el estado de oxidación (0) o (II)) tal como por ejemplo Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd₂dba₃, Xphos o PdCl₂(dppf), en un disolvente polar, prótico o no tal como DME, etanol, DMF, dioxano, o mezclas de estos disolventes, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio acuoso, o K₃PO₄, calentando clásicamente entre 80 y 120 °C o bien bajo la acción de microondas entre 130 y 170°C.

En el caso en el que G es un resto NR₅R₆, en el que R₅ y R₆ son tales como se han definido para el compuesto de fórmula (I), esto es la vía 1, el compuesto de fórmula (I) objeto de la invención se obtiene directamente después de este acoplamiento (vi).

En el caso en el que G es un grupo alcoxi(C1-C4) tal como OEt según la vía 2, es el compuesto (X) el que se obtiene por el acoplamiento de Suzuki de la etapa (vi). El compuesto (X) se saponifica, en la etapa (vii) en presencia de un reactivo nucleófilo tal como LiOH o NaOH en disolución acuosa, en un disolvente tal como un disolvente polar tal como THF, DMF, MeOH o EtOH, a una temperatura que va de la temperatura ambiente a 80°C, para proporcionar el compuesto (XI) que se aplica en una reacción de acoplamiento peptídico, en la etapa (viii), con la amina HNR₅R₆ elegida, en la que R₅ y R₆ son tales como se han definido para el compuesto de fórmula (I), en presencia de un agente de acoplamiento tal como TBTU, HBTU o CDI y de una base, por ejemplo diisopropiletilamina, trietilamina o NaHCO₃, en un disolvente aprótico tal como diclorometano, THF o DMF o por otros métodos conocidos por el experto en la técnica, tales como los descritos por « Principales of Peptide Synthesis », 2^a Ed 1993 M Bodanszky, Springer Laboratory, para proporcionar el compuesto de fórmula (I) objeto de la invención.

Esquema 3



Para la obtención de los compuestos de fórmula (I) objeto de la presente invención, es utilizable un segundo método a partir del intermedio halogenado de fórmula (VII), este método 2 se describe en el esquema 3. El intermedio halogenado de fórmula (VII) puede transformarse en derivado de éster borónico de bispinacol o de ácido borónico de fórmula (VIII) según la etapa (ix), por reacción con bis(pinacolato)diborano en presencia de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaldio (II) y de acetato de potasio o de carbonato de potasio en un disolvente polar tal como DMSO, DMF, DME o dioxano, a una temperatura comprendida entre 50 y 100°C, según la metodología descrita por ISHIYAMA, T. et al. en J. Org. Chem., 1995, 60, 7508-7510 y GIROUX, A. et al. en Tet. Lett., 1997, 38, 3841-3844. En la etapa (x) siguiente, el compuesto ácido o éster borónico (VIII) se aplica en una reacción de tipo Suzuki, con un compuesto aromático halogenado de fórmula (IXb) en la que X, m, R₃ y R₄, U, y V, W, Y, Z son tales como se han definido anteriormente respecto a los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, entendiéndose que el ciclo debe comprender entre 5 y 6 eslabones y G es bien un grupo alcoxi(C1-C4) tal como OEt o un resto -NR₅R₆, en el que R₅ y R₆ son tales como se han definido para el compuesto de fórmula (I). Para esta reacción (x) pueden aplicarse las condiciones de acoplamiento de SUZUKI descritas en la etapa (vi) del esquema 2.

En el caso en el que G es un resto NR₅R₆, en el que R₅ y R₆ son tales como se han definido anteriormente y U es bien un carbonilo bien un resto metileno, el compuesto de fórmula (I) objeto de la invención se obtiene directamente después de la etapa de acoplamiento (x) (vía 1).

En el caso en el que G es un grupo OEt y U es un carbonilo, se sigue la vía 2, y es el compuesto (X) el que se obtiene por este acoplamiento de Suzuki (x). Este compuesto (X) se aplica en la etapa (xi) proporcionando el compuesto ácido (XI) transformado él mismo en la etapa (xii) en compuesto de fórmula (I) objeto de la invención. Las etapas (xi) y (xii) son idénticas respectivamente a las etapas (vii) y (viii) descritas anteriormente.

Cuando no se describen los modos de preparación, de los compuestos de partida, de los reactivos, tal como las aminas HNR₅R₆ o de los compuestos de fórmula IXa y IXb, utilizados en los esquemas 1, 2 y 3, están disponibles comercialmente o pueden prepararse según los métodos que se describen en la bibliografía o que son conocidos por el experto en la técnica.

Si es necesario, determinadas funciones reactivas situadas sobre el grupo R₂, R₅ o R₆ pueden protegerse durante estas reacciones con grupos protectores, tales como los descritos en « Protective Groups in Organic Synthesis », Green et al., 2a Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

- 5 La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmulas (VIII), (X), (XI). Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de determinados compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados remiten a los proporcionados en la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

- 10 Se utilizan las abreviaturas y las fórmulas brutas siguientes:

	AcOEt	Acetato de etilo
	CDI	Carbonildiimidazol
	DCM	Diclorometano
	°C	Grados Celsius
15	DME	Dimetoxietano
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
	EDC .HCl	Hidrocioruro de N-[3-(dimetilamino)propil-N'-etil carbodiimida
	FAMSO	Metiltiometil sulfóxido de metilo
20	HBTU	Hexafluorofosfato de O-(-benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio.
	h	Hora(s)
	HCl	Ácido clorhídrico
	LiOH	Hidróxido de litio
	Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
25	NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
	NaHCO ₃	Hidrogenocarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
	NaCl	Cloruro de sodio
	NaOH	Hidróxido de sodio
30	NH ₄ OH	hidróxido de amonio
	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
	min.	Minutos
	mL	Mililitro
	P ₂ O ₅	Pentóxido de difósforo
35	TBTU	Tetrafluoroborato de N-[(1H-benzotriazol-1-iloxi) (dimetilamino)metiliden]-N-metilmetanaminio
	THF	Tetrahidrofurano
	T.A.	Temperatura ambiente
	Xphos	2-Diciclohexilfosfinol-2',4',6'-trisisopropilbifenilo

Aparato microondas utilizado: Biotage, initiator

Condición de análisis :

Condiciones de acoplamiento LC/UV/MS :

5 Instrumento (Agilent) : equipo HPLC : Serie 1100, Espectrómetro de masa MSD SL (Agilent), Programa Informático : Chemstation versión B.01.03 de Agilent

LC/UV

columna: Symmetry C18 3,5µm (2,1 x 50 mm) (Waters), Temp. columna :25°C,

Post run : 5 min Detección UV : 220 nm. Volumen de inyección : 2µl de una disolución 0,5 mg/ml

Condición 1 : pH 3 gradiente 15 minutos

10 Eluyentes : A: H₂O + 0,005 % TFA / B : CH₃CN + 0,005 % TFA, Caudal : 0,4 mL/min. Gradiente: 0 a 10 min 0 a 100% B y de 10 a 15 min 100 B%

Condición 2 : pH 3 gradiente 30 minutos

columna: Symmetry C18 3,5µm (2,1 x 50 mm) (Waters), Temp. columna :25°C, Eluyentes : A: H₂O + 0,005 % TFA / B : CH₃CN + 0,005 % TFA, Caudal : 0,4 mL/min. Gradiente: 0 a 30 min 0 a 100% B y de 30 a 35 min 100 B%

15 Post run : 6 min. Detección UV: 220 nm. Volumen de inyección : 2µl de una disolución 0,5 mg/ml

Condición 3 : pH 7 gradiente 20 minutos

columna: X terra MS C18 3,5 µm (2,1X50 mm), Temp columna : 20°C Eluyentes : A H₂O + AcNH₄ (5 nM) + 3% CH₃CN / B : CH₃CN . Gradiente 0 a 20 min 0 a 100% de B. Detección UV : 210 nm.

Condición GC Cl/CH₄+) : ionización Cl/CH₄ +, 30 minutos

20 columna: Agilent HP-5MS 30 m x 250 µm película 0,25 µm de espesor. Temperatura 250 °C, Gas vector : Helio, caudal constante 1,4 ml/ min

Espectrometría de masa (MS)

Modo de ionización: Electropulverización modo positivo ESI+, Gama de masa : 90-1.500 uma

Cámara de Pulverización Temp. gas : 350°C Gas de Secado (N₂) :10,0 l/min Pres. neb. : 30 psig Vcap : 4.000 V

25 Los espectros RMN ¹H se obtuvieron utilizando los Espectrómetros RMN Bruker 250, 300 ó 400 MHz en DMSO-d₆, utilizando el pico de DMSO-d₅ como referencia. Los desplazamientos químicos d se expresan en partes por millón (ppm). Las señales observadas se expresan así: s = singlete ; d = doblete ; t = triplete ; m = masivo o singlete ancho ; H = protón.

30 Los puntos de fusión inferiores a 260°C se midieron con un aparato banco Koffler y los puntos de fusión superiores a 260°C se midieron con un aparato Buchi B-545.

Los poderes rotatorios se midieron en un polarímetro de tipo: Polarímetro Perkin-Elmer, energía 55µA.

Ejemplo 1: Hidrocloruro de 2-amino-1-etil-7-{4-[2-(((2R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)amino]-2-oxoetil}fenil}-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°27)

1.1 : ácido 6-cloro-2-(etilamino)piridina-3-carboxílico :

35 Una disolución de 18,0 g (84,4 mmoles) de ácido 2,6-dicloronicotínico en 180 ml (3,45 moles) de una disolución de etilamina al 70 % en agua se calienta a 50°C durante 10 horas. El exceso de amina se evapora bajo presión reducida y se añade una disolución acuosa de ácido acético al 10 % hasta la precipitación del producto. El sólido beige se filtra con succión, se lava con agua fría y se seca en estufa. Se obtienen 10,5 g del producto esperado. Rendimiento = 62 %. Punto de fusión : 158-160°C. MH⁺: 201,1 (tr: 7,7 min, condición 1).

40

1.2: fluoruro de 6-cloro-2-(etilamino)piridina-3-carbonilo

A una suspensión de 10,5 g (52,3 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.1 en diclorometano (250 ml), se añaden sucesivamente 4,2 ml (52,3 mmoles) de piridina y 8,4 ml (99,6 mmoles) de fluoruro cianúrico. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se filtra. El sólido se lava con diclorometano (100 ml) y el filtrado se lava dos veces con agua helada (60 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 10,44 g de producto, en forma de aceite naranja. Rendimiento = 99 %. El producto se utiliza sin purificación en la etapa siguiente.

1.3: 2-ciano-N-metilacetamida

A 10,9 g (353,6 mmoles) de una disolución de metilamina en THF enfriada a 0°C, se añaden gota a gota 20 g (176,8 mmoles) de cianoacetato de etilo y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se evaporan bajo presión reducida y el producto se purifica por recristalización en tolueno. Se obtienen 16,8 g de producto, en forma de un sólido beige. Rendimiento = 96 %. Punto de fusión = 99°C.

Método A (1.4 y 1.5 siguientes).**1.4 : 3-[6-cloro-2-(etilamino)piridin-3-il]-2-ciano-3-hidroxi-N-metilprop-2-enamida**

A una disolución, enfriada a 0-5°C, de 9,80 g (100 mmoles), del compuesto obtenido después de la etapa 1.3, en 100 ml de DMF anhidro, se añaden en pequeñas cantidades 3,98 g (100 mmoles) de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral. Después del final de la liberación de hidrógeno, la mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y se enfría de nuevo a 0-5°C. Se añade una disolución de 10,1 g (49,8 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.2, en 60 ml de DMF, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y se añaden 2,85 ml (49,8 mmoles) de ácido acético. El DMF se evapora bajo presión reducida, el resto se recoge en agua y el producto se extrae dos veces con una mezcla diclorometano : metanol en las proporciones 95 para 5, y una vez con una mezcla acetato de etilo : THF (2:1). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y los disolventes se evaporan bajo presión reducida. Se obtienen 19,0 g de producto utilizado tal cual en la etapa siguiente.

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

Una disolución de 19,0 g (49,8 mmoles) del producto bruto obtenido después de la etapa 1.4 en 600 ml de n-butanol se calienta durante 48 horas a 110°C. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el sólido obtenido se tritura en metanol. El sólido se filtra y se seca en estufa. Se obtienen 7,9 g del producto esperado en forma de sólido amarillo claro. Rendimiento = 57 %. Punto de fusión : 283-286°C. MH^+ : 281,2 (tr= 6,99 min, condición 1)

Método B (1.6 siguiente en lugar de 1.4 y 1.5).**1.6 : 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida**

A una disolución enfriada a 0-5°C de 0,48 g (4,9 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.3, en DMF anhidro (7 ml), se añaden en pequeñas partes 0,4 g (9,95 mmoles) de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral. La mezcla se agita a esta temperatura durante diez minutos y se añade una disolución de 1,0 g (4,93 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.2 en DMF anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 1 noche a temperatura ambiente y se vuelven a añadir en pequeñas partes 0,2 g (4,9 mmoles) de hidruro de sodio al 60 %. La agitación se continúa a esta temperatura durante 30 minutos, se añaden 0,56 ml (9,8 mmoles) de ácido acético, seguidos de 60 ml de agua y el sólido se filtra, se lava con agua y se seca en estufa. Se obtienen 1,30 g del producto esperado. Rendimiento = 94 %. Punto de fusión : 283-284°C. MH^+ : 281,2 (tr= 6,99 min, condición 1)

1.7 ácido [7-amino-8-etil-6-(metilcarbamoil)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]borónico

Una suspensión de 8 g (0,03 moles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.5 ó 1.6 (según se haya empleado el método A o B), de 8,0 g (0,03 moles) de bis(pinacolato) diborano y de 8,5 g (0,08 moles) de acetato de potasio en sulfóxido de dimetilo (130 ml), se desgasifica con argón durante 15 minutos. Se añaden 1,4 g (1,7 mmoles) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), formando un complejo con diclorometano (1 : 1) y la mezcla se calienta a 80°C durante 30 minutos, bajo argón, se enfría y se diluye con 1,1 l de agua y se acidifica a pH = 4 mediante la adición de ácido acético (50 ml). La mezcla se filtra y el precipitado negro se lava con agua (40 ml) y con éter (60 ml). El resto negro se recoge en 575 ml de una disolución NaOH (1N) y la mezcla se filtra sobre celite 545. El filtrado se acidifica con 60 ml de ácido acético y el precipitado se filtra, se lava con agua y con éter y se seca en estufa. Se obtienen 6,85 g de producto en forma de un polvo blanco. Rendimiento = 83%. Punto de fusión : 335°C. MH^+ : 291,2 (tr= 5,3 min, condición 1) RMN ^1H (250MHZ, DMSO-d_6), δ (ppm) : 11,69 (s, 1 H); 11,12(q, 1H,

4,67Hz); 8,47 (s, 2H); 8,44 (d, 1H, 7,7Hz); 7,9(s, 1H); 7,75(d, 1H, 7,7Hz); 4,72 (m, 2H); 2,8 (d, 3H, 4,67 Hz); 1,22(t, 3H, 6,9 Hz).

1.8: 1-tritil-D-prolinamida

5 En frío (baño de hielo) y bajo atmósfera inerte, se añaden 10 ml de trietilamina (69,7 mmoles) a 5 g (33,2 mmoles) de hidrocloreto de prolinamida en suspensión en cloroformo (50 ml) y se añaden 9,7 g (34,9 mmoles) de cloruro de tritilo por partes. La reacción se deja con agitación a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se disuelve en diclorometano (200 ml) y se lava sucesivamente 2 veces con una disolución de HCl (1N) (150 ml), con agua (150 ml), con una disolución de NaHCO₃ saturada (150 ml) y una disolución de NaCl saturada (150 ml). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora bajo presión reducida. El resto se recrystaliza en 20 ml de etanol caliente y se obtienen 11 g del compuesto en la forma de cristales blancos. Rendimiento = 93 %. Punto de fusión : 162°C

1.9: 1-[(2R)-1-tritilpirrolidin-2-il]metanamina

15 En frío (baño de hielo) y bajo atmósfera inerte, se añaden gota a gota 60 ml (61,6 mmoles) de una disolución de hidruro de litio y de aluminio (1N) en THF a 11 g (30,8 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.8 en suspensión en THF (60 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se calienta 3 horas a 70°C y se enfría a 0°C. Se añaden gota a gota, sucesivamente, 2,8 ml de agua (formación de un precipitado), 2,8 ml de disolución de NaOH (1N) y 8,3 ml de agua. Esta mezcla se agita 30 minutos, se filtra, el sólido se lava con THF (10 ml) y el filtrado se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 10 g de compuesto en forma de polvo amarillo intenso y se utiliza tal cual en la etapa siguiente. Rendimiento = 95 %. Punto de fusión : 100°C.

20 1.10: 2-(4-yodofenil)-N-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]acetamida

25 Bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, se añaden 4 ml (43,8 mmoles) de cloruro de oxalilo a 3,8 g (14,6 mmoles) de ácido 4-yodofenil acético en suspensión en diclorometano (54 ml). Se introducen dos gotas de DMF y la mezcla de reacción se agita una hora a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge en tolueno y se concentra de nuevo. El cloruro de ácido así obtenido se pone en disolución en diclorometano (10 ml) y se añade gota a gota a 5 g (14,6 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.9 en suspensión en diclorometano (30 ml) en presencia de 2,45 g (29,2 mmoles) de NaHCO₃, en frío (baño de hielo) y bajo atmósfera inerte. El medio de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente, se filtra sobre celite y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 8,5 g de producto en forma de espuma amarilla y se utilizan directamente en la etapa siguiente sin purificación. MH⁺: 586

30 Se recogen 8,5 g (14,6 mmoles) de este compuesto, obtenido después de la etapa anterior en una mezcla etanol/HCl 35% (41 ml / 3,2 ml) en frío (baño de hielo). El medio de reacción se agita 2 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida, se recoge en agua (30 ml) y se extrae con éter (30 ml x2). La fase acuosa, enfriada, se basicifica mediante una disolución de NaOH 35% vertida gota a gota hasta pH=10. El producto se extrae con diclorometano (100 ml x 6). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 4,6 g de compuesto, en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 92% para las tres etapas. Punto de fusión : 120°C. MH⁺: 345 (tr: 4,65 min, condición 1)

1.11: N-[(2R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il]metil]-2-(4-yodofenil)acetamida

40 En un tubo sellado, se añaden 0,53 g de NaHCO₃ (6,4 mmoles) y 0,49 g de 1-yodo,-2-fluoroetano (2,8 mmoles) a 0,88 g (2,6 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.10 en disolución en DMF (6 ml). El tubo se sella y se calienta a 90°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría, el DMF se evapora bajo presión reducida y el resto obtenido se recoge en agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml x 2). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente : diclorometano/metanol, 1% NH₄OH), con un gradiente de 0% a 10% de metanol. Se obtienen 0,82 g de compuesto, en forma de polvo beige. Rendimiento = 85%. Punto de fusión : 96°C. MH⁺: 391 (tr: 5,1 min, condición 1)

1.12: Hidrocloreto de 2-amino-1-etil-7-[4-[2-[(2R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il]metil]amino]-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°27)

50 En un tubo para sellar, se añaden 2,1 ml de una disolución acuosa de NaHCO₃ saturada a 0,19 g (0,51 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.11 y a 0,15 g (0,53 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.7 en disolución en una mezcla de 1,2-dimetoxietano/etanol 2/1 (6 ml). Después de 15 minutos de desgasificación con argón, se añaden 0,03 g (0,03 mmoles) de Paladio tetraquitrifenilfosfina. El medio de reacción se calienta a 100°C durante 3 horas. El medio de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade agua (10 ml), el precipitado formado se filtra, se lava con agua (5 ml X2), con diclorometano (5 ml X2) y se seca en estufa. Se

purifica por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente : diclorometano/metanol, 1% NH₄OH), con un gradiente de 0% a 10% de metanol. Se obtienen 0,05 g de producto en forma de polvo blanco. Los 0,05 g (0,1 mmoles) de este compuesto así obtenidos, se ponen en suspensión en 3 ml de metanol y se añaden 0,1 ml (0,1 mmoles) de una disolución de HCl (1N) en éter. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente 30 minutos, se añaden 5 ml de éter, el precipitado formado se recoge por filtración y se seca en estufa. Se obtienen 0,031 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento de 19%.

Punto de fusión : 180°C. MH⁺: 509,3 (tr: 4,6 min, condición 1)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11,71 (s ancho, 1H); 11,16 (d, 1H); 10,36(s ancho, 1H); 8,61 (m, 1 H); 8,53 (d, 1H, 8,1Hz); 8,16 (d, 2H, 8,3 Hz,); 7,96 (s+d,2H, 8,1 Hz); 7,47 (d, 2H, 8,3 Hz); 4,83 (m ancho, 2H); 4,61 (m, 2H); 3,84-3,37 (muy ancho masivo, 8H); 3,15 (m, 1 H); 2,82 (d, 3H, 4,6 Hz); 2,15-1,68 (m muy ancho, 4H); 1,33 (t, 3H, 6,9Hz).

Ejemplo 2: Hidrocloruro de 2-amino-1-etil-N-metil-7-{4-[2-({4-(1-metiletil)morfolin-3-il]metil}amino)-2-oxoetil]fenil}-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°32)

2.1: 4-(1-metiletil)morfolina-3-carboxamida

A una disolución de 1,1 g (6,3 mmoles) de morfolina-3-carboxamida (de la que una síntesis se describe en WO2005026156, Hennequin L.F.A et al) en acetonitrilo (16 ml) se añaden sucesivamente 1,86 g (22,2 mmoles) de hidrogenocarbonato en polvo y 0,7 ml (7,0 mmoles) de yoduro de isopropilo y la mezcla se calienta a 150°C bajo microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano (30 ml) y se filtra sobre celite. El filtrado se concentra bajo presión reducida y se obtienen 1,1 g de compuesto en forma de polvo beige, utilizados sin purificación en la etapa siguiente. Rendimiento: 97%. MH⁺: 173,2 (tr: 0,72 min, condición 1)

2.2 : Hidrocloruro de 1-[4-(1-metiletil)morfolin-3-il]metanamina

Bajo atmósfera inerte a una disolución de 1,1 g (6,15 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 2.1, en THF anhidro, se añaden gota a gota 15,4 ml de una disolución (1M) de hidruro de litio y de aluminio en THF, la mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 2 horas y se enfría a temperatura ambiente. Se añaden lentamente y sucesivamente 0,6 ml de agua, 0,6 ml de sosa (1N) y 1,8 ml de agua, la mezcla de reacción se agita 30 minutos a temperatura ambiente, el precipitado formado se elimina por filtración, se lava con THF (20 ml), el filtrado se concentra bajo presión reducida, se añaden 6,2 ml de una disolución de HCl (1M) en éter dietílico, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1,0 g de compuesto hidroclorurado en forma de un polvo marrón y se utilizan sin purificación en la etapa siguiente. Rendimiento: 86%. MH⁺: 159,4 (tr: 0,53 min, condición 1)

2.3 : [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetato de etilo

Una mezcla de 9,5 g (32,8 mmoles) de (4-yodo-fenil)-acetato de etilo y de 9,16 g (36,1 mmoles) de bispinacolatodiborano en disolución en sulfóxido de dimetilo anhidro (65 ml) se desgasifica con argón 15 minutos, se añaden 27,8 g (98,4 mmoles) de acetato de potasio y 1,34 g (1,64 mmoles) de paladio dicloro(fosfinoferroceno) y la mezcla de reacción se calienta a 55°C durante 1h30 bajo argón. La mezcla de reacción se diluye con 220 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se lava tres veces con agua (200 ml), se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 10,8 g de compuesto en forma de un aceite marrón impuro, pero que se utiliza tal cual en la etapa siguiente. MH⁺: 291,2 (tr: 9,4 min, condición 1)

2.4: {4-[7-amino-8-etil-6-(metilcarbamoil)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]fenil}acetato de etilo

A 6,16 g (21,9 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.5 ó 1.6 (según se haya empleado el método A o B) y a 7,64 g (26,3 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 2.3 en disolución en una mezcla de 1,2-dimetoxietano/ etanol 2/1 (275 ml), se añaden 88 ml de una disolución acuosa de NaHCO₃ saturada. Después de 15 minutos de desgasificación con argón, se añaden 1,27 g (1,1 mmoles) de Paladio tetraquitrifenilfosfina. El medio de reacción se calienta a 100°C durante 4 horas. El medio de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade agua (300 ml), el precipitado formado se filtra, se lava con agua (20 ml X2), se lava con acetato de etilo (50 ml) y se seca en vacío sobre P₂O₅. Se obtienen 5,3 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento: 59%. Punto de fusión 195°C. MH⁺: 409,1 (tr: 5,89 min, condición 1)

2.5: ácido {4-[7-amino-8-etil-6-(metilcarbamoil)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]fenil}acético

A una suspensión de 0,87 g (2,1 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 2.4 en una mezcla 1/1/1 /de THF/ metanol/agua (12 ml), se añaden en una porción 0,134 g (3,2 mmoles) de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 3 horas y se enfría a temperatura ambiente. Se añade agua (10 ml) y el medio

se acidifica con una disolución de HCl (1N) hasta pH=2, el precipitado formado se aísla por filtración y se seca en vacío sobre P₂O₅. Se obtienen 0,78 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento 96%. Punto de fusión 260°C. MH⁺: 381,1 (tr: 6,74 min, condición 1)

2.6: Hidrocloruro de 2-amino-1-etil-N-metil-7-{4-[2-({[4-(1-metiletil)morfolin-3-il]metil}amino)-2-oxoetil]fenil}-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°32)

Bajo atmósfera inerte, se añaden 0,18 g de N,N-carbodiimidazol a una suspensión de 0,4 g (1,1 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 2.5 en DMF (5 ml), la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente 1 hora y media, se añaden 0,225 g (1,2 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 2.2 en disolución en DMF (1 ml), y previamente agitada en presencia de 0,13 g (1,3 mmoles) de carbonato de sodio y la mezcla se calienta a 80°C durante 2 horas. El DMF se elimina por evaporación bajo presión reducida y el resto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente : diclorometano/ metanol /1% de NH₄OH), con un gradiente de 0% a 5% de metanol. Se obtienen 0,3 g de producto, en forma de polvo blanco. Rendimiento: 57%. MH⁺: 521,3

A una suspensión de 0,28 g (0,54 mmoles) de este compuesto en metanol (2 ml), se añaden 0,05 ml de una disolución concentrada de HCl (35%). La mezcla se agita durante una hora, se añade éter dietílico (10 ml), el sólido formado se aísla por filtración y se seca en vacío. Se obtienen 0,26 g de producto hidroclorado en forma de un polvo anaranjado. Rendimiento 87%. Punto de fusión 192°C. MH⁺: 521,3 (tr: 9,1 min, condición 2)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11,75(s, 1H); 11,13 (q, 1H, 4,6 Hz); 10,86,(s, 1H); 8,52 (d, 2H, 8,1 Hz); 8,16 (d, 2H, 8,3 Hz); 8,01 (s, 1H); 7,95 (d, 1H, 8,1 Hz); 7,46 (d, 2H, 8,3 Hz); 4,61 (q, 2H, 6,8Hz); 3,96 (m, 3H); 3,83-3,02 (m ancho, 9H); 2,8 (s, 3H); 1,24 (m, 9H).

Ejemplo 3: Hidrocloruro de 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{5-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]piridin-2-il}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°19)

3.1 : 2-(6-Cloro-piridin-3-il)-N-piridin-2-il-acetamida

Bajo atmósfera inerte, se añaden 6,23 g (38,5 mmoles) de N,N-carbodiimidazol a una suspensión de 6 g (35 mmoles) de ácido 2-cloropiridil acético en THF anhidro (90 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 2 horas, se añaden 5,43 g (57,7 mmoles) de 2-aminopiridina y la mezcla se calienta durante 2 horas a reflujo. Se añaden 200 ml de diclorometano a la mezcla de reacción, enfriado a temperatura ambiente, la fase orgánica así obtenida se lava con una disolución saturada de cloruro de amonio, con una disolución acuosa de sosa (1N), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (Eluyente diclorometano / acetato de etilo de 0% a 70% de acetato de etilo). Se obtienen 5,6 g de compuesto en forma de un polvo blanco. Rendimiento 65%. Punto de fusión : 130°C. MH⁺: 248,1 (tr: 5,45 min, condición 1).

3.2: Hidrocloruro de 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{5-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]piridin-2-il}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°19)

Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 1, etapa 1.12, a partir de 0,32 g (1,3 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 3.1, de 0,41 g (1,4 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.7, de 74 mg (0,06 mmoles) de paladio tetraquitrifenilfosfina, de 14,5 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato en una mezcla de 1,2-dimetoxietano/etanol (2/1) (19 ml), y de 0,26 ml de una disolución de HCl (1M) en éter, se obtienen 0,095 g de producto hidroclorado en forma de un polvo amarillo. MH⁺: 458,3 (tr: 6,3 min, condición 1). Rendimiento: 16%. Punto de fusión : 268-288°C(descomposición)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11,77(s, 1H); 11,3(s, 1H); 11,12(s, 1H); 8,74(d, 1H, 2Hz); 8,62(d, 1H, 8,1Hz); 8,49(d, 1H, 8,2Hz); 8,36(m, 1H); 8,35 (d, 1H, 8,1 Hz); 8,05(s+ dd, 2H, 2- 8,2Hz); 8(d, 1H, 8,4Hz); 7,9(dd, 1H, 7,2- 8,4Hz); 7,2 (dd, 1H, 5,2-7,2 Hz); 6,33(2HCl); 4,64(m, 2H); 3,97 (s, 2H); 2,82(s, 3H); 1,33(t, 3H, 6,8Hz).

Ejemplo 4 : 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{6-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]piridin-3-il}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°21)

4.1 : 2-(5-Bromo-piridin-2-il)-N-piridin-2-il-acetamida

Bajo atmósfera inerte, a 0,26 g (0,95 mmoles) de ácido (5-bromo-piridin-2-il)-acético (del que una síntesis se describe en Tetrahedron, 1997, 53(24) 8257-8268 Gurnos J. et al) en disolución en THF anhidro (4 ml), se añaden sucesivamente 0,09 g (0,95 mmoles) de 2-aminopiridina, 0,31 g (2,4 mmoles) de diisopropiletilamina y 0,35 g (1,1 mmoles) de TBTU. La mezcla de reacción se agita 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el resto se recoge en acetato de etilo (20 ml), la fase orgánica así obtenida se lava con una disolución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y con una disolución saturada de hidrogenocarbonato (15 ml), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía flash

en gel de sílice (eluyente : diclorometano/acetato de etilo, 1% NH₄OH), con un gradiente de 0% a 20% de acetato de etilo, 1% NH₄OH. Se obtienen 0,125 g de compuesto en forma de un polvo blanco. Rendimiento: 45%. Punto de fusión : 131°C. MH⁺: 292-294 (tr: 6,1 min, condición 1)

4.2 : 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{6-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]piridin-3-il}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°21)

Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 1, etapa 1.12, a partir de 0,42 g (1,4 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 4.1, de 0,46 g (1,6 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.7, de 83 mg (0,07 mmoles) de paladio tetraquitrifenilfosfina, de 15 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato en una mezcla de 1,2-dimetoxietano/etanol (2/1) (24 ml), se obtienen 0,03 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento: 5%.

Punto de fusión : 266°C. MH⁺ 458,1 (tr: 6,5 min, condición 1)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11,76 (s, 1H); 11,10 (q, 1H, 4,6 Hz); 10,78 (s, 1 H); 9,32 (d, 1H, 2,3Hz); 8,57 (d, 1 H, 8,1 Hz); 8,53 (dd, 1 H, 2,3-8,2 Hz); 8,34 (d, 1 H, 5Hz); 8,07 (d, 1 H, 8,2Hz); 8,04 (d+s, 2H, 8,2 Hz); 7,78 (dd, 1H, 7,4-8,2 Hz); 7,59 (d, 1 H, 8,1 Hz); 7,12 (dd, 1 H, 5, 7,4Hz); 4,61 (m, 2H); 4,05 (s, 2H); 2,82 (d, 3H, 4,6 Hz); 1,3 (t, 3H, 6,8Hz).

Ejemplo 5: Hidrocloruro de 2-amino-7-[4-(2-[[4-ciclopropilmorfolin-3-il]metil]amino)-2-oxoetil]fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°33)

5.1 : 4-ciclopropilmorfolina-3-carboxamida

A 1,2 g (7,2 mmoles) de hidrocloruro de morfolina-3-carboxamida (de la que una síntesis se describe en WO2005026156, Hennequin L.F.A. et al) en disolución en metanol (36 ml), se añaden sucesivamente 2,9 g de tamiz molecular 3A, 4,3 g (72 mmoles) de ácido acético, 7, g (43,2 mmoles) de 2(1-etoxi-ciclopropil)oxi]trimetilsilano y 4,4 g (31,7 mmoles) de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 3 horas y media, se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida, el resto se recoge en diclorometano (200 ml) y se lava 3 veces con una disolución acuosa de NaOH (1N) (100 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 0,58 g de producto, en forma de un polvo blanco. Rendimiento 47%. Punto de fusión 116°C. MH⁺: 171,2 (tr: 1,03 min, condición 1).

5.2 : 1-(4-ciclopropilmorfolin-3-il)metanamina hidroclorada

Bajo atmósfera inerte, a una disolución de 0,58 g (3,4 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 5.1, en THF anhidro, enfriado a 0°C, se añaden gota a gota 13,6 ml (13,6 mmoles) de una disolución (1N) de triborohidruro formando un complejo con tetrahidrofurano en THF. La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 3 h. Se añaden 15 ml de una disolución (1N) de HCl sobre la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente, después de 30 min de agitación la fase acuosa se decanta y se extrae 2 veces con éter (15 ml) y se alcaliniza por adición de una disolución (1N) de sosa. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo 4 veces (20 ml) y con diclorometano 4 veces (20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto se recoge en metanol (4 ml) y se añaden 3,4 ml de una disolución de HCl en éter, la disolución se agita 30 minutos, se añaden 5 ml de éter, el sólido formado se recoge por filtración y se seca en vacío sobre P₂O₅. Se obtienen 0,51 g de producto, en forma de un polvo blanco. Rendimiento 78%. MH⁺: 157,2 (tr: 0,4 min, condición 1).

5.3: Hidrocloruro de 2-amino-7-[4-(2-[[4-ciclopropilmorfolin-3-il]metil]amino)-2-oxoetil]fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°33)

Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 2, etapa 2.6, a partir de 0,33 g (0,88 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 2.5, en suspensión en DMF anhidro (5 ml), se añaden 0,15 g (0,92 mmoles) de CDI y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h 40. En paralelo bajo atmósfera inerte, a 0,22 g (0,97 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 5.2, en disolución en DMF (2 ml), se añaden 0,11 g (1,1 mmoles) de carbonato de sodio y la mezcla se agita a TA durante 2 h, el sobrenadante se toma y se añade gota a gota sobre el intermedio imidazolida formado anteriormente. La mezcla se calienta a 80°C durante 2 h. El DMF se evapora bajo presión reducida y el resto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente : diclorometano/metanol) con un gradiente de 0% a 5% de metanol. Se obtienen 0,13 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento: 28%.

A 0,13 g (0,25 mmoles) de este compuesto, en disolución en 2 ml de metanol, se añaden 0,02 g (0,3 mmoles) de una disolución de HCl concentrada al 35,6%. La mezcla se agita a TA durante 1 h, el sólido formado se recoge por filtración y se seca sobre P₂O₅ en vacío. Se obtienen 0,13 g de compuesto en forma de un polvo blanco. Rendimiento 92%. Punto de fusión : 250°C. MH⁺: 519,2 (tr: 5,5 min, condición 1). RMN (400MHz, DMSO-d₆) 11,74(s,

1H); 11,13(q, 1H, 4,6Hz); 10,33(s, 1H); 8,53 (d, 1H, 8,1Hz); 8,38(s, 1 H); 8,16(d, 2H, 8,1Hz); 8,0(s, 1 H); 7,97(d, 1 H, 8,1Hz); 7,45(d, 2H, 8,1Hz); 4,61 (m, 2H); 4,03-3,79(m,3H); 3,69-3,24(m,8H); 2,95(m, 1H); 2,81(s, 3H); 1,32(t, 3H, 6,9Hz); 1,16-0,92(m, 4H).

5 **Ejemplo 6 : Hidrocloruro de 2-amino-1-etil-7-{4-[2-({(2S,4R)-1-etil-4-fluoropirrolidin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]fenil}-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°26)**

6.1 : (4R)-1-etil-4-fluoro-L-prolinamida

10 Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 2, etapa 2.1, a partir de 0,88 g (5,2 mmoles) de 4(R)-fluoro-2(S)-pirrolinacarboxamida (de la que una síntesis se describe en Bioorg Med Chem 12(23), 2004, 6053-6061, Fukushima H. et al), de 0,90 g (5,7 mmoles) de yoduro de etilo y de 1,53 g (18,3 mmoles) de NaHCO₃ en DMF anhidro (17 ml), se obtienen 0,84 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento: 100%. Punto de fusión : 127°C. MH⁺: 161,2 (tr: 0,36 min, condición 1).

6.2 : 1-[(2S,4R)-1-etil-4-fluoropirrolidin-2-il]metanamina hidroclorada

15 Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 5, etapa 5.2, a partir de 0,69 g (4,3 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 6.1, de 17,3 ml (17,3 mmoles) de una disolución (1M en THF) de trihidruro de boro formando un complejo con tetrahidrofurano, en THF anhidro (30 ml), y 4,3 ml de una disolución de HCl (1M) en éter, se obtienen 0,33 g de producto en forma de aceite amarillo y se utilizan sin más purificación en la etapa siguiente. Rendimiento: 52%. MH⁺: 147,3 (tr: 0,36 min, condición 1).

6.3: Hidrocloruro de 2-amino-1-etil-7-{4-[2-({(2S,4R)-1-etil-4-fluoropirrolidin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]fenil}-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°26)

20 Bajo atmósfera inerte, a una suspensión de 0,85 g (2,2 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 2.5, en diclorometano (9 ml), se añaden 0,45 g (4,4 mmoles) de trietilamina. La mezcla se enfría a 0°C (baño de hielo) y se añaden gota a gota 0,61 g (4,4 mmoles) de fluoruro de cianurilo en disolución en (1 ml) de diclorometano. La mezcla se agita a TA durante 3h30, se diluye con 30 ml de diclorometano, se lava con 20 ml de una disolución de NaHCO₃ saturada, previamente enfriada, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El fluoruro de ácido obtenido se utiliza sin purificación en la etapa siguiente.

25 A 0,24 g (1,6 mmoles) de compuesto procedente de la etapa 6.2 en disolución en DMF anhidro (4 ml), se añaden 0,41 g (4,1 mmoles) de trietilamina seguidos de 0,63 g (1,7 mmoles) de fluoruro de ácido procedente de la etapa anterior. La mezcla se agita a TA durante una noche, el DMF se evapora en vacío, el resto se recoge en diclorometano (20 ml) y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO₃, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente : diclorometano/metanol), con un gradiente de 0% a 3% de metanol. Se obtienen 0,075 g de compuesto en forma de un polvo blanco. Rendimiento: 9%. Alfa D= -12 (concentración 25 mg/ml en MeOH). MH⁺: 509 (tr: 5,2 min, condición 1).

35 A 0,07 g (0,13 mmoles) del compuesto procedente de la etapa anterior en disolución en metanol (2,5 ml), se añaden 0,13 ml (0,13 mmoles) de una disolución HCl (1M) en éter. La mezcla se agita a TA durante 1 hora y se concentra bajo presión reducida. El sólido se tritura en diclorometano (2 ml), se filtra y se seca en vacío sobre P₂O₅. Se obtienen 0,05 g de compuesto en forma de un polvo amarillo claro. Rendimiento: 59%. Punto de fusión 170°C. MH⁺: 509,3 (tr: 5,2 min, condición 1).

40 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11,73(s1H); 11,12(m, 1H); 10,56(s, 1 H); 8,59(t, 1 H, 5,6Hz); 8,54(d, 1 H, 8,1 Hz); 8,16 (d, 2H, 8,3 Hz); 7,99(s,1 H); 7,96 (d, 1H, 8,1 Hz); 7,48(d, 2H, 8,3Hz); 5,41 (dt, 1 H, 4,9- 53,2Hz); 4,61 (m, 2H); 3,9(m, 1 H); 3,82-3,44(m,6H); 3,38(m, 1 H); 3,12(m,1 H); 2,82(m, 3H); 2,36(m, 1 H); 2,02(m, 1 H); 1,33(t, 3H, 6,8Hz); 1,24(t, 3H, 7,9Hz)

Ejemplo 7 : Hidrocloruro de 2-amino-1-etil-7-{4-[2-({(2S)-1-etil-4,4-difluoropirrolidin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]fenil}-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°24)

45 7.1 : 1-etil-4,4-difluoro-L-prolinamida

Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 2, etapa 2.1, a partir de 0,2 g (1,1 mmoles) de 4,4-difluoro-2(S)-pirrolinacarboxamida (de la que una síntesis se describe en Bioorg Med Chem 12(23), 2004, 6053-6061, Fukushima H. et al), de 0,18 g (1,2 mmoles) de yoduro de etilo y de 0,32 g (3,7 mmoles) de NaHCO₃ en DMF anhidro (3,5 ml), se obtienen 0,18 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento: 95%. Punto de fusión : 138°C. MH⁺: 179,2 (tr: 1,25 min, condición 1).

7.2 : hidrocloreuro de 1-[(2S)-1-etil-4,4-difluoropirrolidin-2-il]metanamina:

Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 2, etapa 5.2, a partir de 0,18 g (1 mmol) de compuesto procedente de la etapa 7.1, de 8,2 ml (8,2 mmoles) de una disolución (1M en THF) de trihidruo de boro formando un complejo con tetrahidrofurano, en THF anhidro (12 ml), y de 2 ml de una disolución (1M) de HCl en éter, se obtienen 0,2 g de producto en forma de un polvo gris y se utilizan sin más purificación. Rendimiento: 100%. MH⁺: no detectable

7.3: Hidrocloreuro de 2-amino-1-etil-7-[4-[2-([(2S)-1-etil-4,4-difluoropirrolidin-2-il]metil)amino]-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°24)

Bajo atmósfera inerte, a 0,32 g (0,85 mmoles) de compuesto obtenido después de la etapa 2.5 en suspensión en DMF anhidro (4 ml), se añaden sucesivamente 0,37 ml (3,8 mmoles) de diisopropiletanina y una disolución en DMF (2 ml) de 0,20 g (0,85 mmoles) del compuesto procedente de la etapa 7.2 en presencia de 0,3 ml (1,7 mmoles) de diisopropiletanina, a esta mezcla de reacción, enfriada con un baño de hielo, se añaden 0,31 g (0,9 mmoles) de TBTU. La mezcla de reacción se agita 6 horas a 70°C y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente : diclorometano/acetato de etilo, 1% NH₄OH), con un gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo, 1% NH₄OH. Se obtienen 0,087 g de compuesto en forma de un polvo rosado.

A 0,087 g (0,17 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa anterior, en disolución en 2 ml de metanol, se añaden 0,17 ml (0,17 mmoles) de una disolución de HCl (1M en éter). La mezcla se agita a TA durante 1 h, se añaden 5 ml de éter y el sólido formado se recoge por filtración y se seca sobre P₂O₅ en vacío. Se obtienen 0,065 g de producto en forma de polvo rosado. Rendimiento: 70 %. Punto de fusión : 266°C. MH⁺: 527,3 (tr: 6,04 min, condición 1).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11,74(s, 1H); 11,12(q, 1H, 4,6Hz); 11,08(s, 1 H); 8,58(s, 1 H); 8,53 (d, 1H, 8,1 Hz); 8,16 (d, 2H, 8,3 Hz); 7,98(s, 1 H); 7,96(d, 1 H, 8,1Hz); 7,47 (d, 2H, 8,3 Hz); 4,61 (m, 2H); 4,18(q, 1H, 10,7Hz); 3,91(m, 1H); 3,82(q, 1 H, 12,9Hz); 3,59(s, 2H); 3,56(m, 3H); 3,17(m, 1 H); 2,81 (s, 3H); 2,75(m, 1 H); 2,43(m, 1H); 1,32(t, 3H, 6,8Hz); 1,21(t, 3H, 7,1 Hz).

Ejemplo 8: Hidrocloreuro de 2-amino-1-etil-7-[4-(2-([(4-etilmorfolin-3-il]metil)amino)-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°22)**8.1 : 4-Etil-morfolina-3-carboxamida:**

Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 2, etapa 2.1, a partir de 0,2 g (1,1 mmoles) de morfolina-3-carboxamida (de la que la síntesis se describe en WO2005026156, Hennequin L.F.A... et al), de 0,18 g (1,2 mmoles) de yoduro de etilo y de 0,32 g (3,7 mmoles) de NaHCO₃ en DMF anhidro (3,5 ml), se obtienen 0,18 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento: 95%. Punto de fusión : 127°C. MH⁺: 159,3 (tr:0,35 min, condición 1).

8.2 : 1-(4-etilmorfolin-3-il)metanamina

Bajo atmósfera inerte, a 0,06 g (0,38 mmoles) de compuesto procedente de 8.1 en disolución en THF anhidro, se añaden 0,76 ml (0,76 mmoles) de una disolución (1M) en THF de hidruo de litio y de aluminio y la mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 5 h. A la mezcla enfriada a TA, se añaden sucesivamente 28 µl de agua, 28 µl de sosa (1N) y 84 µl de agua para formar una « torta ». La mezcla se agita vigorosamente durante 30 minutos y el precipitado se elimina por filtración. El filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar 0,06 g de producto en forma de un aceite incoloro, que se utiliza sin purificación en la etapa siguiente.

Rendimiento: 100%.

RMN ¹H (300MHZ, DMSO-d₆), δ (ppm) :3,82(m, 2H); 3,61 (m, 2H); 2,92(m, 2H); 2,77(m, 2H); 2,4(m, 3H); 1,53(s, 2H); 1.1(t, 3H, 7,5Hz).

8.3: Hidrocloreuro de 2-amino-1-etil-7-[4-(2-([(4-etilmorfolin-3-il]metil)amino)-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 7, etapa 7.3, a partir de 0,14 g (0,37 mmoles) de compuesto procedente de la etapa 2.5, de 0,05 g (0,37 mmoles) del compuesto procedente de la etapa 8.2, de 0,13 g (0,4 mmoles) de TBTU y de 0,12 g (0,92 mmoles) de diisopropiletanina en DMF anhidro (4 ml), y de 0,17 ml de una disolución de HCl (1M) en éter. Se obtienen 0,07 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento: 50%. Punto de fusión : 190°C. MH⁺: 507,1 (tr: 5,4 min, condición 1).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11,73(s, 1H); 11,12(q, 1H, 4,6Hz); 11,03+10,76(2s, 1H); 8,52 (d, 2H, 8,1Hz); 8,15(d, 2H, 8,1Hz); 7,98(s ancho, 1H); 7,95 (d,1H, 8,1 Hz); 7,47(d, 2H, 8,1Hz); 4,61 (m, 2H); 3,94(m, 2H); (3,81(m, 1H); 3,58(m, 3H); 3,38(m, 4H); 3,18(m, 3H); 2,81(d, 3H, 4,6Hz); 1,28 (m, 6H).

Ejemplo 9: 1-etil-7-[5-(2-[[1-etilpirrolidin-2-il]metil]amino)-2-oxoetil]tiofen-2-il]-N,2-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°52)**9.1 : ácido (5-clorotiofen-2-il)acético**

5 A 19,7 g (158,8 mmoles) de FAMSO, se añaden 1,2 g (29,8 mmoles) de hidróxido de sodio en polvo, la mezcla se calienta a 70°C durante 30 min, se añaden 3 g (19,8 mmoles) de 5-cloro-2-tiofencarboxaldehído y la mezcla se calienta de nuevo a 70°C durante una noche. A temperatura ambiente, se añaden 850 ml de agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 veces 430 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 6,7 g de producto en forma de un aceite marrón y se utilizan sin purificación en la etapa siguiente.

10 MH⁺: 253 (tr : 7,6 min condición 1)

15 A 6,7 g del compuesto obtenido después de la etapa anterior, en disolución en etanol (44 ml), se añaden 33 ml (132 mmoles) de una disolución de HCl (4M) en dioxano y la mezcla se calienta a 80°C durante 2h15. La mezcla enfriada a TA, se diluye con acetato de etilo (400 ml) y se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (350 ml), y de NaCl (200 ml), la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente : heptano/ diclorometano), con un gradiente de 0% a 50% de diclorometano. Se obtienen 1,93 g de producto en forma de un aceite marrón. Rendimiento: 32%. MH⁺: 205,1 (tr : 5,33 min condición 1)

20 A 1,93 g (6,6 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa anterior, en disolución en una mezcla de disolvente (THF/ metanol/ agua 1/ 1/ 1) (33 ml), se añaden 0,97 g (23,1 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. La mezcla se calienta a 70°C durante 2 h, se enfría a TA y se acidifica hasta pH=1 por adición de 23 ml de una disolución acuosa de HCl (1N) y se extrae con diclorometano (2 veces 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 1,44 g de producto en forma de un polvo marrón y se utilizan sin purificación en la etapa siguiente. MH⁺: 176 (tr : 12,3 min condición GC Cl/CH₄+).

25 9.2 : 2-(5-clorotiofen-2-il)-N-[[1-etilpirrolidin-2-il]metil]acetamida:

Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 4, etapa 4.1, a partir de 1,77 g (10 mmoles) de compuesto obtenido después de la etapa anterior, de 5,4 g (40 mmoles) de 1-etilpirrolidinilmetilamina, de 6,4 g (20 mmoles) de TBTU y de 2,58 g (20 mmoles) de diisopropiletilamina en DMF anhidro (100 ml). Se obtienen 1,62 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento: 56%. Punto de fusión : MH⁺: 287,1 (tr: 4,1 min, condición 1).

30 9.3 1-etil-7-[5-(2-[[1-etilpirrolidin-2-il]metil]amino)-2-oxoetil]tiofen-2-il]-N,2-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°52)

35 Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 1, etapa 1.12, a partir de 1 g (3,5 mmoles) de compuesto obtenido después de la etapa 9.2, de 1,3 g (4,5 mmoles) de compuesto obtenido después de la etapa 1.7, de 0,24 g (0,2 mmoles) de paladio tetraquistrifenilfosfina y de 14 ml de una disolución NaHCO₃ saturada, en una mezcla de DME/ EtOH/ 2/1 (35 ml). Se obtienen 0,05 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento: 2 %. Punto de fusión : 250°C. MH⁺: 497 (tr: 5,3 min, condición 1).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11,7 (s, 1 H); 11,1(q, 1 H, 4,5Hz); 8,43(d, 1 H, 8,3Hz); 8,0 (m, 1 H); 7,95 (s ancho, 1 H); 7,82(d, 1 H, 8,3Hz); 7,80(d, 1 H, 3,7Hz); 7,0(d, 1 H, 3,7Hz); 4,5 (m, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,27 (m, 1 H); 3,01 (m, 1 H); 2,89 (m, 1 H); 2,8(t, 3H, 4,5Hz); 2,76 (m, 1 H); 2,42 (m, 1 H); 2,18 (m, 1 H); 2,07 (m, 1 H); 1,76 (m, 1 H); 1,61 (m, 2H); 1,48 (m, 1 H); 1,3 (t, 3H, 6,9Hz); 1,01 (t, 3H, 7,2Hz);

Ejemplo 10 : Hidrocloruro de 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 64)**10.1 N-[2-(4-bromofenil)etil]piridin-2-amina**

45 En un tubo sellado, se calienta una mezcla de 1,9 g (20,4 mmoles) de 2-aminopiridina y 6,1 g (30,6 mmoles) de 4-bromofenetilo amina en disolución en butanol (10 ml) a 230°C durante 1h bajo microondas. La mezcla enfriada a temperatura ambiente se vierte sobre agua (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 veces 100 ml), las fases orgánicas reagrupadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El resto se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente : diclorometano/ Acetato de etilo, de 0% a 50% de acetato de etilo) y se obtienen 1,4 g de producto en forma de un polvo blanco. Rendimiento: 24%. Punto de fusión : 71°C. MH⁺: 278,1 (tr : 3,71 min, condición 1).

10.2 : Hidrocloruro de 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 64)

5 Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 1, etapa 1.12, a partir de 0,3 g (1,1 mmoles) de compuesto obtenido después de la etapa 10.1, de 0,345 g (1,2 mmoles) de compuesto obtenido después de la etapa 1.7, de 0,06 g (0,05 mmoles) de paladio tetrakis(trifenilfosfina) y de 4,7 ml de una disolución NaHCO₃ saturada, en una mezcla de DME/ EtOH/ 2/1 (15 ml). 0,12 g de producto así obtenidos se recogen en metanol (3 ml) y se añaden 0,03 ml HCl concentrado 36%. Se obtienen 0,130 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento: 25 %. Punto de fusión : 242°C. MH⁺: 497 (tr: 5,33 min, condición 1).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 13,7(s, 1H); 11,73(m, 1H); 11,12(q, 1H, 4,5Hz); 8,9(s, 1 H); 8,52(d, 1 H, 8,1 Hz); 8,17(d, 2H, 8,3Hz); 8,02 (s ancho, 1 H); 7,96(d, 1 H, 8,1 Hz); 7,89(m, 1 H); 7,51 (d, 2H, 8,3Hz); 7,08(d, 1 H, 9,1 Hz); 6,84(t ancho, 1 H, 6,7Hz); 4,6(m, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,01 (t, 2H, 7,2Hz); 2,81 (d, 3H, 4,5Hz); 1,32 (t, 3H, 6,9Hz).

15 Los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 23, 25, 28, 30, 31, 45, 46, 47, 51, 52, 56, 62, 63 y 64 se sintetizaron según la vía de síntesis descrita en el ejemplo 1. Los compuestos 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 48, 49, 50, 53, 54, y 55 se sintetizaron según la vía de síntesis descrita en el ejemplo 2. Los compuestos 29, 34 y 43 se sintetizaron según la vía de síntesis descrita en el ejemplo 3.

Las tablas que siguen ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

La tabla 1 ilustra los compuestos de fórmula (Ia) correspondiente a los compuestos de fórmula (I) para los que U representa un grupo carbonilo y R₆ = -(CH₂)_n-L.

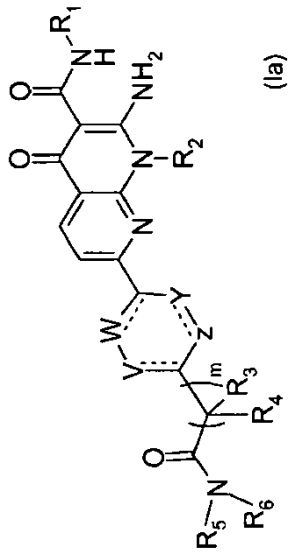
20 La tabla 2 ilustra los compuestos de fórmula (Ib) correspondiente a los compuestos de fórmula (I) para los que U representa un grupo carbonilo, Y, V y W representan un grupo -CH-, Z representa un átomo de carbono, R₇ representa un átomo de hidrógeno y R₆ = -(CH₂)_n-L.

25 La tabla 3 ilustra los compuestos de fórmula (Ic) correspondiente a los compuestos de fórmula (I) para los que U representa un grupo -CH₂-, Z, Y, V y W representan un grupo -CH-, R₇ representa un átomo de hidrógeno, y R₆ = -(CH₂)_n-L.

En estas tablas:

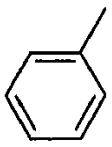
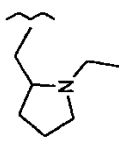
- en la columna « sal », « - » representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « HCl » representa un compuesto en forma de hidrocloruro y la relación entre paréntesis es la relación (ácido:base),
- - Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu e i-Bu representan respectivamente los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,
- 30 n-butilo e isobutilo, y
- - Ph y Bn representan respectivamente los grupos fenilo y bencilo.

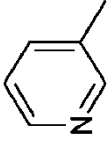
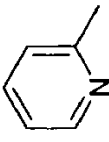
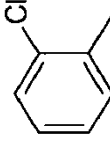
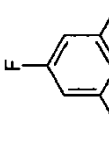
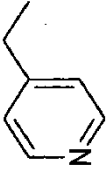
Tabla 1 :

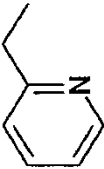
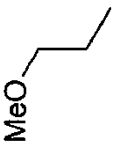


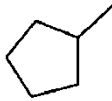


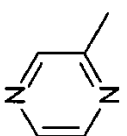
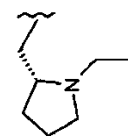
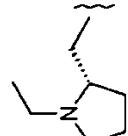
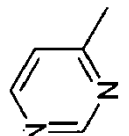
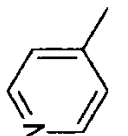
Con R6 = (CH₂)_n-L,

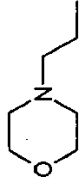
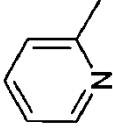
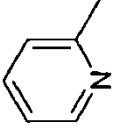
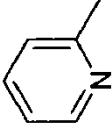
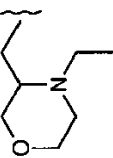
(*) condición LC/UV/MS, si no se mencionan, se utilizan las condiciones 1.

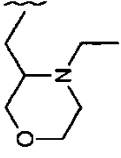
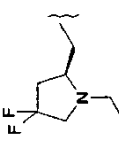
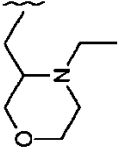
N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
1	1	0	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	7,2 (3) 97 % 456,36	299
2	1	1	CH3	H	H	CH3		Et	CH	CH	CH	CH	-	9,6 94,5% 505,4	138

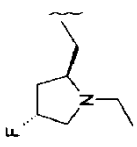
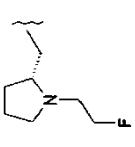
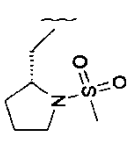
N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
3	1	0	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	6,4 (3) 100 % 457	270
4	1	0	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	6,7 (3) 95,6% 457	258
5	1	0	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	7,9 (3) 96 % 490	>260
6	1	0	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	8,1 100 % 492	>260
7	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	4,9 (3) 97 % 471,1	230

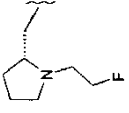
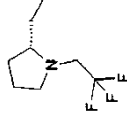
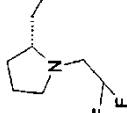
N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
8	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	5,1 (3) 96 % 471,1	268
9	1	2	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	6,2 98,4% 438,5	262
10	1	0	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	6,3 96,5% 420,3	>260
11	1	0	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	6,6 99,2% 422,5	315
12	1	0	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	14,3 (2) 98,7% 448,3	300

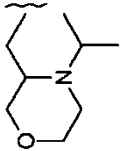
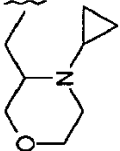
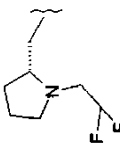
N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
13	1	0	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	6,6 97 % 458,3	290
14	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	4,8 97,4% 491,3	270
15	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	4,8 97,9% 491,3	262
16	1	0	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	6,59 6,5% 458,3	>280
17	1	0	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	5,07 96 % 457,3	250

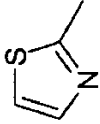
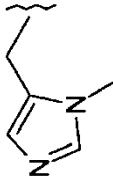
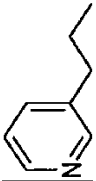
N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
18	1	2	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	5,34 100 % 493,2	220-222
19	1	0	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	N	CH	HCl (1,15)	6,3 97,7% 458,3	268-288
20	1	0	CH3	H	CH3	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	7,7 97,7% 471,1	188
21	1	0	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	N	-	6,5 96,3% 458,1	266
22	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,15)	5,4 95% 507,1	188-190


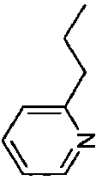
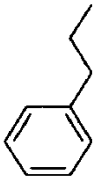
N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
23	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	N	HCl (1,07)	4,6 97,8% 508,4	199
24	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	6,04 100 % 527,3	266
25	1	1	CH3	H	CH3	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	5,7 96,5% 521,3	190



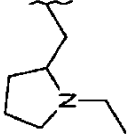
N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
26	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	5,2 96,7% 509,3	170
27	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HC (1,07)	4,64 509,3	180
28	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	6,7 97,2% 541,2	>260

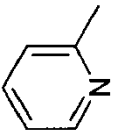
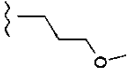

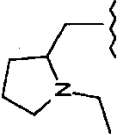
N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
29	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	N	CH	HCl (1,07)	4,97 92% 510,2	194
30	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	7,1 99,1% 545,2	>260
31	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	9,8 (2) 96,4% 527,3	214-228

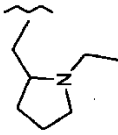
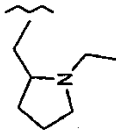
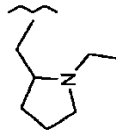
N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
32	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	9,1 (2) 93,2% 521,3	192
33	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	5,5 97,8% 519,2	250
34	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	N	CH	HCl (1,07)	5,2 92,1% 528,2	260

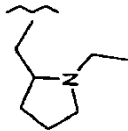
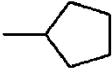
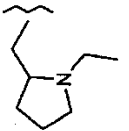
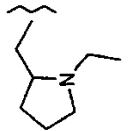
N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
35	1	0	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	7,2 94,4% 463,2	303
36	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	5,2 96,3% 474,2	270
37	1	2	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	5,4 98,7% 485,2	222

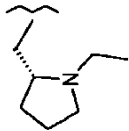

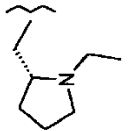
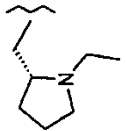
N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
38	1	3	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	5,2 98,2% 507,2	196
39	1	2	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	5,4 96,5% 485,2	248
40	1	2	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	7,7 99,3% 484,2	270

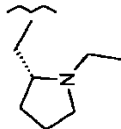
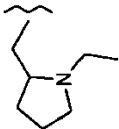
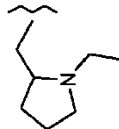
N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
41	1	3	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	8,3 (3) 97,1% 498,3	278
42	1	2	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	7,3 96,4% 487,2	252
43	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	S	N	-	HCl (1,07)	5,1 96,2% 498,2	228

N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
44	1	0	CH3	H	H	H			CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	6,45 99,8% 501,3	230
45	1	0	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	5,4 98% 513,2	267
46	2	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	9,8 (2) 97,6% 505,4	218

N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
47	3	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	5,7 97,6% 519,4	230
48	1	1	-(CH ₂) ₂ - CH ₃	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	5,9 96,8% 519,4	264
49	1	1	CH3	H	H	H		CH ₂ CF ₃	CH	CH	CH	CH	-	5,6 97,1% 545,2	300

N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
50	1	1	CH3	H	H	H			CH	CH	CH	CH	-	5,7 98,7% 531,4	222
51	4	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	5,9 94,2% 533,4	180
52	1	1	CH3	H	H	H		Et	-	S	CH	CH	-	5,3 98% 497	250

N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
53	1	1	CH3	H	H	H		IsoBu	CH	CH	CH	CH	-	5,66 98,9% 519,3	233
54	1	1	CH3		H	H		Et	CH	CH	CH	CH	-	5,8 99,3% 517,2	189
55	1	1	CH3	H	H	H		Et	-	N	CH	S	-	5,06 99,6% 498,2	214

N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)	
56	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CF	CH	CH	-	5,47 98% 509,2	253	
57	1	1	CH3	H	H	H		Et	CCl	CH	CH	CH	CH	HCl (1,07)	5,58 96,6% 525,2	228
58	1	1	CH3	H	H	H		Et	CF	CH	CH	CH	CH	-	5,45 93,2% 509,2	275

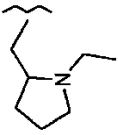
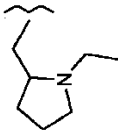
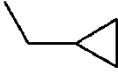
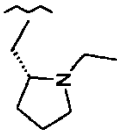
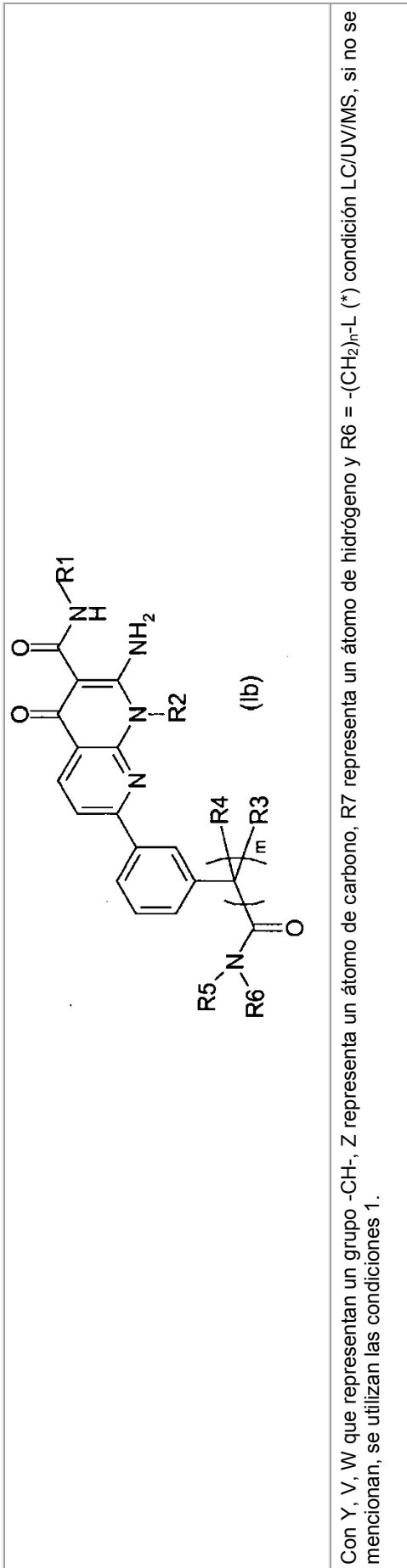
N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	V	W	Y	Z	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
59	1	1	CH3	H	H	H		Et	CCH3	CH	CH	CH	-	5,51 96 % 505,2	277
60	1	1	CH3	H	H	H			CH	CH	CH	CH	-	5,59 98,3% 517,2	260
61	1	1	CH3	H	H	H		Et	CH	CCH3	CH	CH	-	5,52 92% 505,2	178

Tabla 2:



Con Y, V, W que representan un grupo -CH-, Z representa un átomo de carbono, R7 representa un átomo de hidrógeno y R6 = -(CH₂)_n-L (*) condición LC/UV/MS, si no se mencionan, se utilizan las condiciones 1.

N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
62	1	1	CH3	H	H	H		Et	HCl (1,07)	5,4	213
										97,7%	
										491,4	
63	1	0	CH3	H	H	H		Et	HCl (1,07)	6,3	176
										99,6%	
										457,3	

Tabla 3 :

<p style="text-align: right;">(Ic)</p>	
<p>Con U = -CH₂-, V, W representan un grupo -CH-, Z representa un átomo de carbono, R7 representa un átomo de hidrógeno y R6 = -(CH₂)_n-L</p>	
<p>(*) condición LC/UV/MS, si no se mencionan, se utilizan las condiciones 1.</p>	

N°	m	n	R1	R3	R4	R5	R6	R2	Sal	LCMS tr min (*) pureza MH+	Punto de fusión (°C)
64	1	0	CH3	H	H	H		Et	HCl (1,07)	5,57	242
										97,5%	
										443,2	

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto inhibidor de proteínas con actividad tirosina quinasas.

A título de ejemplo, sus efectos inhibidores de la actividad tirosina quinasa de PDGF-R y/o Flt-3, se han medido in vitro en modelos celulares.

- 5 La actividad inhibidora frente a los receptores PDGF o Flt-3 se proporciona por la concentración que inhibe 50% de la actividad de proliferación respectivamente de las células Baf3 tel/PDGF o MV4-11.

Medida de la inhibición de la actividad tirosina quinasa del receptor de PDGF beta (PDGF-R β) (Baf-3 tel/PDGFR β) :

10 Este ensayo consiste en evaluar los efectos de los compuestos sobre la actividad tirosina quinasa del receptor PDGF beta.

15 El efecto de inhibición de los compuestos según la invención sobre la actividad tirosina quinasa del receptor PDGF-R se evaluó en la línea celular murina hematopoyética BaF/3 transfectada con un plásmido que codifica la proteína de fusión Tel/PDGF-R beta. Esta proteína de fusión se encuentra en las leucemias crónicas mieloides mielomonocitarias (CMML). Comprende la parte N-Terminal del factor de transcripción Tel y la parte transmembrana e intracelular del receptor PDGF-R beta. Esta proteína de fusión está presente en forma dimerizada (presencia de un dominio de oligomerización en la parte N-Terminal de Tel) y por esto da lugar a la actividad constitutiva del dominio quinasa de PDGF-R beta. Esta línea BaF3 Tel/PDGF se ha descrito en la bibliografía en numerosas ocasiones y principalmente de forma detallada en el artículo de M CARROLL et al, PNAS,1996, 93, 14845-14850, M CARROLL et al., Blood 2002, 99, 14845-14850.

20 Las células BaF3 Tel/PDGF se lavan con tampón fosfato y se siembran en placas de 96 pocillos, a la densidad de $5 \cdot 10^4$ células/ml (100 μ l por pocillo), en RPMI 1640 que contiene 10% de SVF, en presencia o en ausencia de los compuestos a ensayar. Después de 72 h de incubación, las células viables se cuantifican por medida del ATP celular mediante la utilización del kit CellTiter-Glo[®] (Promega, Cat G7571). Las células se tratan según las instrucciones proporcionadas por el proveedor del kit y la luminiscencia se mide mediante un Luminoskan (Ascent, Labsystem) con los parámetros siguientes : medida : única ; tiempo de integración : 1.000 ms, intervalo : 5 s.

Parece así que los compuestos según la invención tienen una actividad inhibidora sobre la actividad tirosina quinasa de PDGF-R beta. Esta actividad se proporciona por la concentración que inhibe 50% de la proliferación de las células Baf3 tel/PDGF (Cl_{50}). Las Cl_{50} de los compuestos según la invención son inferiores a $1,0 \mu$ M.

30 Por ejemplo, los compuestos n° 6, 14, 19, 22, 24, 29, 33, 35, 41, 47 y 48 mostraron una Cl_{50} de respectivamente 11, 11, 27, 0,07, 2, 35, 4,7, 3,7, 5,5, 48, 162 nM en el ensayo de medida de la actividad tirosina quinasa del receptor PDGF.

Medida de la inhibición de la actividad tirosina quinasa del receptor PDGF alfa :

35 El efecto de inhibición de los compuestos según la invención sobre la actividad tirosina quinasa del receptor PDGF alfa se evaluó sobre la línea celular EOL-1, línea establecida a partir de una leucemia de tipo Leucemia crónica de eosinófilos (CEL) activa de forma constitutiva. Se ha descrito que la línea EOL-1 expresa la proteína de fusión FIP1L1-PDGF-Ralfa y es sensible a los inhibidores de quinasas en los ensayos de proliferación (Cools J et al, Blood 2004, 103, 2802-2005). La actividad inhibidora está correlacionada con la inhibición del crecimiento de las células.

40 Las células EOL-1 se lavan con tampón PBS y se siembran en placas de 96 pocillos, a la densidad de $5 \cdot 10^4$ células/ml (100 μ l por pocillo), en RPMI 1640 que contiene 10% de SVF, en presencia o en ausencia de los compuestos a ensayar. Después de 72 h de incubación, las células viables se cuantifican por medida del ATP celular mediante la utilización del kit CellTiter-Glo[®] (Promega, Cat G7571). Las células se tratan según las instrucciones proporcionadas por el proveedor del kit y la luminiscencia se mide mediante un Luminoskan (Ascent, Labsystem) con los parámetros siguientes : medida : única ; tiempo de integración : 1.000 ms, intervalo : 5 s.

45 Parece así que los compuestos según la invención tienen una actividad inhibidora sobre la actividad tirosina quinasa de PDGF-R alfa. Esta actividad se proporciona por la concentración que inhibe 50% de la proliferación de las células EOL-1. Las Cl_{50} de los compuestos según la invención son inferiores a $1,0 \mu$ M.

Por ejemplo, los compuestos n°5, 6, 22, 19, 24, 33, 35, 43, 50, 51 mostraron una Cl_{50} de respectivamente, 1,6, 0,57, <0,01, 0,4, <0,01, <0,01, 0,8, 29,7, 3,2, 92,7 nM en el ensayo de medida de la actividad tirosina quinasa del receptor PDGF alfa.

50 Además de sus propiedades de inhibición de la tirosina quinasa de PDGF-R, parece igualmente que los compuestos según la invención presentan propiedades de inhibición de la actividad tirosina quinasa del receptor Flt-3, como se describe a continuación.

Medida de la inhibición de la actividad tirosina quinasa del receptor Flt-3

El efecto de inhibición de los compuestos según la invención sobre la actividad tirosina quinasa del receptor Flt-3 se evaluó sobre la línea celular MV4-11, línea establecida a partir de una leucemia de tipo AML y portadora de un mutante Flt3ITD, activo de forma constitutiva. La actividad inhibidora está correlacionada con la inhibición del crecimiento de las células, según los protocolos descritos por SPIEKERMANN, K. et al, Blood, 2003, 101, (4) 1494-1504 y O'FARRELL, A.-M. et al., Blood, 2003, 101, (9) 3597-3605.

Las células MV4-11 se lavan con tampón PBS y se siembran en placas de 96 pocillos, a la densidad de 1.10^5 células/ml (100 μ l por pocillo), en RPMI 1640 que contiene 10% de SVF, en presencia o en ausencia de los compuestos a ensayar. Después de 72 h de incubación, las células viables se cuantifican por medida del ATP celular mediante la utilización del kit CellTiter-Glo[®] (Promega, Cat G7571). Las células se tratan según las instrucciones proporcionadas por el proveedor del kit y la luminiscencia se mide mediante un Luminoskan (Ascent, Labsystem) con los parámetros siguientes : medida : única ; tiempo de integración : 1.000 ms, intervalo : 5 s.

La actividad inhibidora frente al receptor Flt-3 se proporciona por la concentración que inhibe 50% de la proliferación de las células MV4-11. Parece así que los compuestos según la invención tienen una actividad inhibidora sobre la actividad tirosina quinasa del receptor Flt-3 con CI_{50} inferiores a 1,0 μ M.

Por ejemplo, los compuestos n°3, 4, 5, 6, 14, 16, 19, 22, 24, 33, 35 mostraron una CI_{50} de respectivamente 0,33, 0,21, 0,19, 0,1, 0,34, 0,182, 0,1, 0,13, 0,19, 0,056, 0,083 μ M, en el ensayo de medida de la actividad tirosina quinasa del receptor Flt-3.

Se midió una actividad ex vivo de los compuestos de la invención. Estos compuestos se administran por vía oral a ratones hembra Balb/c a una dosis de 10, 30 ó 100 mg/ kg en suspensión o en disolución en un vehículo tal como metilcelulosa/ tween y la inhibición de la actividad tirosina quinasa se mide in vitro en un ensayo celular, a partir de plasmas extraídos a 15 minutos, 1 hora y 4 horas.

Medida de la inhibición de la actividad tirosina quinasa del receptor PDGF alfa ex vivo :**1) protocolo de administración de los productos a los ratones**

Los productos se preparan en mortero con 0,5% de tween 80 y metilcelulosa 0,6% csp volumen final. Según los casos de las preparaciones pueden utilizarse vehículos diferentes : agua, mezcla labrasol solutol agua glucosada 5%. Los productos en suspensión o solubilizados se administran con el alimento (10ml/kg) a ratones hembra Balb/c con edades de 8 a 15 sem.

Los animales se toman a tiempos determinados por el protocolo (15min, 1h, 4h, 16h).

Los animales se anestesian por inyección (10ml/kg) intra-peritoneal de una mezcla (0,1g/kg) ketamina- (20mg/kg) xilazina. Se efectúa una laparotomía para desnudar el conjunto aorta abdominal descendente y vena cava inferior. La extracción sanguínea se realiza con jeringa y aguja secas a nivel de la vena o de la arteria. La sangre se transfiere inmediatamente a tubos con heparina lito (BD microtainer). Una centrifugación de 3 min a 12000 rpm/min permite recuperar el plasma sobre el que puede efectuarse el ensayo bioquímico después de conservación por congelación a -20°C.

2) preparación de las células HEK Tel/PDGF-R y medida de la fosforilación de PDGF-R

Con el fin de detectar la actividad ex-vivo de los productos a partir de los plasmas de ratón, previamente las células HEK se transfectan transitoriamente con un vector de expresión que codifica la proteína de fusión Tel/PDGF-R (proteína de fusión descrita anteriormente). Después de 24h de transfección, a las células se les quita el suero una noche y se incuban durante 30 min con los plasmas de los animales tratados con los productos de la invención. Las células se lisan en tampón RIPA, y la detección de la fosforilación de PDGF-R beta se realiza por técnica ELISA, utilizando un kit comercial (R&D systems, DYC1767). Los resultados se expresan en porcentaje de inhibición de la autofosforilación.

En este ensayo de medida de la actividad ex vivo, el efecto de los compuestos de la invención se cuantifica por el porcentaje de inhibición de la fosforilación del dominio quinasa del receptor PDGF-R beta en las células HEK, inducido por la actividad inhibidora del producto presente en el plasma de los animales tratados, tal como se describe en la tabla siguiente :

Administración 30mg/kg po	% de inhibición de la autofosforilación de la tirosina quinasa de PDGFR en las células HEK.		
Compuesto n=°	15 min	1h	4 h
18	55	62	17
24	85	57	74
26	58	67	20
31	85	68	42
33	80	82	75
34	73	64	58

Así, según uno de los objetos de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) presentan una actividad muy interesante de inhibición de la fosforilación del dominio quinasa del receptor PDGF-R beta en las células HEK, inducido por la actividad inhibidora del producto presente en el plasma de los animales tratados.

- 5 Los compuestos según la invención son por lo tanto inhibidores de proteínas quinasas, principalmente de los receptores tirosina quinasa PDGF alfa y beta y, para algunos de ellos, igualmente del receptor Flt-3 tirosina quinasa.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse por lo tanto para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos inhibidores de proteínas quinasas.

- 10 Se trata de medicamentos inhibidores de proteína quinasa, principalmente de medicamentos inhibidores de la tirosina quinasa del receptor PDGF-R y opcionalmente de la tirosina quinasa del receptor Flt-3.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un solvato del compuesto de fórmula (I).

- 15 Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento de las enfermedades ligadas a la actividad de las proteínas quinasas y principalmente de las enfermedades proliferativas tales como los cánceres de tumores líquidos, leucemias crónicas o agudas, linfomas linfocitarios, enfermedad de Hodgkin, y síndromes mieloproliferativos, y síndromes mielodisplásicos.

- 20 Y tales como los cánceres de tumores sólidos por ejemplo cánceres de pulmón (NSCLC), de hueso, de páncreas, de la piel, síndrome de Kaposi, melanomas intraoculares, cánceres de mama, de útero, del cuello del útero, de ovarios, del endometrio, de la vagina, de la vulva, de la uretra, del pene, de la próstata, carcinomas de las trompas de Falopio, cánceres tal como GIST y de la región anal, del recto, del intestino delgado, de colon, del estómago, del esófago, de las glándulas endocrinas, tiroideas, paratiroides o suprarrenales, sarcomas de los tejidos blandos, sarcomas de Ewing, osteosarcomas, dermatofibrosarcoma y otros fibrosarcomas, cánceres de la vejiga o del riñón, neoplasmas del sistema nervioso central, tumores de la columna vertebral y desmoides, gliomas del tronco cerebral
25 y glioblastomas, adenomas pituitarios y sus metástasis.

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

- 30 En efecto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos o mezclados con al menos un agente de quimioterapia que puede elegirse entre los agentes citotóxicos y/o los antiangiogénicos. Por ejemplo, los agentes antiangiogénicos pueden ser un compuesto inhibidor de la actividad quinasa de VEGF-R o un compuesto antagonista de un factor de crecimiento.

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

Las combinaciones de los compuestos de la invención con los agentes de quimioterapia citados anteriormente y/o las radiaciones son otro objeto de la presente invención.

- 35 Los agentes de quimioterapia citados anteriormente y/o las radiaciones pueden administrarse simultáneamente, separadamente o secuencialmente. El médico adaptará el tratamiento en función de la enfermedad a tratar.

Estos medicamentos encuentran igualmente su empleo en terapéutica, en enfermedades proliferativas no-malignas, como por ejemplo restenosis, aterosclerosis, trombosis, insuficiencia cardiaca, hipertrofia cardiaca, hipertensión arterial pulmonar, fibrosis, nefropatía diabética, glomerulonefritis, pielonefritis crónica, hemangiomas, enfermedades auto-inmunes tales como psoriasis, esclerodermatitis, inmunosupresión (rechazo de injertos por ejemplo).

5 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este último, o también un solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

15 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal o solvato opcional, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

20 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

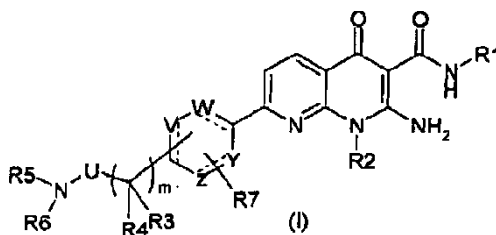
A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

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

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



R1 representa un grupo alquilo (C1-C4),

5 **R2** representa $-(CH_2)_n-B$ en el que $n=0,1,2,3,4$ y **B** es un grupo cicloalquilo(C3-C5) o un grupo alquilo (C1-C4) sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor, un grupo alcoxi (C1-C4),

U representa un grupo carbonilo o un grupo $-CH_2-$,

10 **Y, Z, V** y **W** representan independientemente entre sí un grupo $-CH-$ o un átomo de carbono opcionalmente sustituido con un grupo **R7** o un heteroátomo, o ningún átomo, entendiéndose que el ciclo debe ser aromático y comprende entre 5 y 6 eslabones,

R3, R4 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4) lineal, o **R3** y **R4** forman junto con el carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo (C3-C5),

m es un número entero igual a 1, 2, 3, 4,

R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4),

15 **R6** representa $-(CH_2)_n-L$ en el que $n= 0, 1, 2, 3$ y **L** es un grupo seleccionado independientemente entre los grupos siguientes :

o un grupo alquilo (C1-C5) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4),1

o un grupo cicloalquilo (C3-C5),

20 o un arilo que comprende 6 átomos de carbono y sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógenos,

o un heteroarilo que comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno o de azufre, sustituido opcionalmente con un grupo alquilo (C1-C4),

25 un heterociclo saturado en el que dicho heterociclo comprende entre 4 y 7 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y está sustituido opcionalmente en cualquier posición, incluido sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo fluoroalquilo (C1-C4), un grupo alquilo(C1-C4) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquil (C1-C4) sulfonamida, pudiendo ser la configuración absoluta de un carbono sustituido sobre dicho heterociclo **R** o **S**, o racémica,

R7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4) o un átomo de halógeno,

30 en el estado de base o de sal de adición a un ácido, en el estado de solvato, así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque

R1 representa un grupo alquilo (C1-C4),

y/o

35 **R2** representa $-(CH_2)_n-B$ en el que $n'=0, 1$ y **B** es un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquilo (C1-C4) sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor, un grupo alcoxi (C1-C4),

y/o

U representa un grupo carbonilo o un grupo -CH₂-,

y/o

Y, Z, V y W representan independientemente entre sí un grupo - CH- o un átomo de carbono opcionalmente sustituido con un grupo R7 o un heteroátomo, o ningún átomo, entendiéndose que el ciclo debe ser aromático y comprende entre 5 y 6 eslabones,

y/o

R3, R4 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4) lineal, o R3 y R4 forman junto con el carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo (C3-C5),

y/o

m es un número entero igual a 1, 2, 3, 4,

y/o

R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4),

y/o

R6 representa -(CH₂)_n-L en el que n= 0, 1, 2, 3 y L es un grupo seleccionado independientemente entre los grupos siguientes :

un grupo alquilo (C1-C5) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4),

un grupo cicloalquilo (C3-C5),

arilo que comprende 6 átomos de carbono y sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógenos,

heteroarilo que comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno o de azufre, sustituido opcionalmente con un grupo alquilo (C1-C4),

un heterociclo saturado en el que dicho heterociclo comprende entre 5 y 7 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y está sustituido opcionalmente en cualquier posición, incluido sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo fluoroalquilo (C1-C4), un grupo alquilo(C1-C4) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquil (C1-C4) sulfonamida, pudiendo ser la configuración absoluta de un carbono sustituido sobre dicho heterociclo R o S, o racémica,

y/o

R7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4) o un átomo de halógeno,

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, en el estado de solvato, así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque U representa un grupo carbonilo.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el ciclo que comprende Y, Z, V y W se elige entre los grupos fenilo, piridina, tiazol, tiofeno.

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque **R3** y/o **R4** y/o **R5** representan un átomo de hidrógeno.

6. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la cadena -[C(R3R4)]_m-U-N(R5)(R6) está en posición para o meta respecto al ciclo al que está unida.

7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre uno de los compuestos siguientes :

2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,

ES 2 438 540 T3

- 2-amino-1-etil-7-[4-(2-[[1-etilpirrolidin-2-il]metil](metil)amino)-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-(piridin-3-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 5 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-7-(4-{2-[(2-clorofenil)amino]-2-oxoetil}fenil)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 10 2-amino-7-(4-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}fenil)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(piridin-4-ilmetil)amino]etil}fenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etil}fenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 15 2-amino-1-etil-7-(4-{2-[(2-metoxietil)amino]-2-oxoetil}fenil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-7-[4-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 20 2-amino-1-etil-N-metil-7-(4-{2-[(1-metiletil)amino]-2-oxoetil}fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-7-[4-[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil]fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-(piracin-2-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 25 2-amino-1-etil-7-[4-[2-[[{(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil]amino)-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-7-[4-[2-[[{(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metil]amino)-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 30 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-(pirimidin-4-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-(piridin-4-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-N-metil-7-(4-{2-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-2-oxoetil}fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 35 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[5-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]piridin-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-N-metil-7-[4-[1-metil-2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 40 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[6-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]piridin-3-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,

ES 2 438 540 T3

- 2-amino-1-etil-7-[4-(2-[[[4-etilmorfolin-3-il]metil]amino]-2-oxoetil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-7-[6-(2-[[[4-etilmorfolin-3-il]metil]amino]-2-oxoetil)piridin-3-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 5 2-amino-1-etil-7-[4-[2-(((2S)-1-etil-4,4-difluoropirrolidin-2-il]metil)amino)-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-7-[4-(2-[[[4-etilmorfolin-3-il]metil]amino]-1-metil-2-oxoetil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 10 2-amino-1-etil-7-[4-[2-(((2S,4R)-1-etil-4-fluoropirrolidin-2-il]metil)amino)-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-7-[4-[2-(((2R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il]metil)amino)-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-N-metil-7-[4-[2-(((2R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-2-il]metil)amino)-2-oxoetil]fenil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 15 2-amino-1-etil-7-[5-[2-(((2R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il]metil)amino)-2-oxoetil]piridin-2-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-(((2R)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il]metil)amino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 20 2-amino-7-[4-[2-(((2R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il]metil)amino)-2-oxoetil]fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-N-metil-7-[4-[2-(((4-(1-metiletil)morfolin-3-il]metil)amino)-2-oxoetil]fenil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-7-[4-(2-[[[4-ciclopropilmorfolin-3-il]metil]amino]-2-oxoetil)fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 25 2-amino-7-[5-[2-(((2R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il]metil)amino)-2-oxoetil]piridin-2-il]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-(1,3-tiazol-2-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 30 2-amino-1-etil-N-metil-7-[4-(2-[[[1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]amino]-2-oxoetil]fenil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-[(2-piridin-3-ilet)amino]etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-N-metil-7-[4-[2-[[[3-morfolin-4-ilpropil]amino]-2-oxoetil]fenil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 35 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-[(2-piridin-2-ilet)amino]etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-[(2-fenilet)amino]etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 40 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-[(3-fenilpropil)amino]etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,

- 2-amino-1-etil-N-metil-7-[4-(2-[[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil]amino]-2-oxoetil)fenil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-7-[4-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 5 2-amino-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-7-[4-(2-[[1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino]-2-oxoetil)fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 10 2-amino-1-etil-7-[4-(3-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-3-oxopropil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-7-[4-(4-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-4-oxobutil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-7-[4-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)fenil]-4-oxo-N-propil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 15 2-amino-7-[4-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)fenil]-N-metil-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-ciclopentil-7-[4-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 20 2-amino-1-etil-7-[4-(5-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-5-oxopentil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 1-etil-7-[5-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)tiopen-2-il]-N,2-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-7-[4-[2-[[2-[[2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil]fenil]-N-metil-1-(2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 25 2-amino-1-etil-7-[4-[1-[[2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-etil-7-[2-[2-[[2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil]-1,3-tiazol-4-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 30 2-amino-1-etil-7-[4-[2-[[2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil]-2-fluorofenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-7-[3-cloro-4-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-7-[3-fluoro-4-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 35 2-amino-7-[3-metil-4-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 2-amino-1-(ciclopropilmetil)-7-[4-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,
- 40 2-amino-1-etil-7-[4-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)-2-metilfenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,

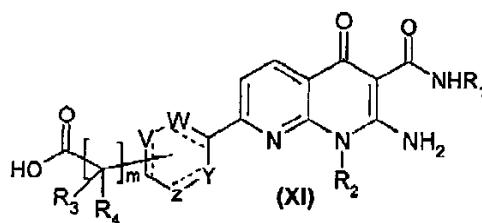
2-amino-1-etil-7-[3-(2-[[1-etilpirrolidin-2-il]metil]amino)-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,

2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[3-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,

5 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, en el estado de solvato, así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas.

8. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XI) :

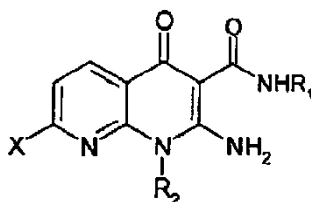


10

con un compuesto de fórmula HNR5R6, en presencia de un agente de acoplamiento y de una base,

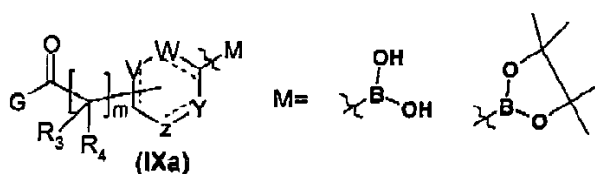
siendo R1, R2, R3, R4, R5, R6, V, W, Y, Z, m tales como se han definido en la reivindicación 1.

9. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VII) :



15

con un compuesto de fórmula (IXa)

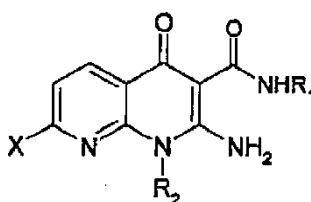


en la que X representa un átomo de halógeno,

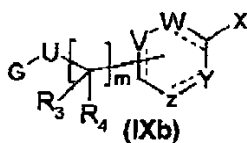
G representa un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo -NR5R6, y

20 siendo R1, R2, R3, R4, R5, R6, V, W, Y, Z, m tales como se han definido en la reivindicación 1.

10. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VII) :



con un compuesto de fórmula (IXb) :



en la que G representa un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo -NR₅R₆, X representa un átomo de halógeno y siendo R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, V, W, Y, Z, m tales como se han definido en la reivindicación 1.

- 5 **11.** Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un solvato del compuesto de fórmula (I).
- 12.** Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 **13.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades proliferativas.
- 14.** Utilización según la reivindicación 13 para la que las enfermedades proliferativas son cánceres de tumores líquidos, leucemias crónicas o agudas, linfomas linfocitarios, enfermedad de Hodgkin, y los síndromes mieloproliferativos, y los síndromes mielodisplásicos.
- 15 **15.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades proliferativas.
- 16.** Utilización según la reivindicación 15, para la que las enfermedades proliferativas son los cánceres de tumores sólidos, por ejemplo cánceres de pulmón (NSCLC), de hueso, de páncreas, de la piel, síndrome de Kaposi, melanomas intraoculares, cánceres de mama, de útero, del cuello del útero, de ovarios, del endometrio, de la vagina, de la vulva, de la uretra, del pene, de la próstata, carcinomas de las trompas de Falopio, cánceres tal como GIST y de la región anal, del recto, del intestino delgado, de colon, del estómago, del esófago, de las glándulas endocrinas, tiroides, paratiroides o suprarrenales, sarcomas de los tejidos blandos, sarcomas de Ewing, osteosarcomas, dermatofibrosarcoma y otros fibrosarcomas, cánceres de la vejiga o del riñón, neoplasmas del sistema nervioso central, tumores de la columna vertebral y desmoides, gliomas del tronco cerebral y glioblastomas, adenomas pituitarios y sus metástasis.
- 20 **17.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades proliferativas no malignas.
- 18.** Utilización según la reivindicación 17 para la que las enfermedades proliferativas no malignas son restenosis, aterosclerosis, trombosis, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, hipertensión arterial pulmonar, fibrosis, nefropatía diabética, glomerulonefritis, pielonefritis crónica, hemangiomas, enfermedades auto-inmunes tales como la psoriasis, esclerodermatitis, inmunosupresión.
- 30