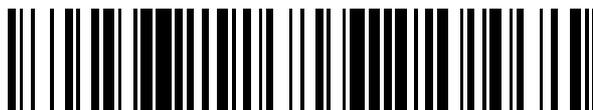


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 375**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2005 E 05771271 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 1747222**

54 Título: **Derivados de pirimidinas antagonistas del receptor de la vitronectina**

30 Prioridad:

**18.05.2004 FR 0405407**

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

**23.06.2014**

73 Titular/es:

**GALAPAGOS NV (100.0%)  
Industriepark Mechelen Noord, Generaal De  
Wittelaan L11 A3  
2800 Mechelen , BE**

72 Inventor/es:

**LEFRANCOIS, JEAN-MICHEL y  
HECKMANN, BERTRAND**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 470 375 T3**

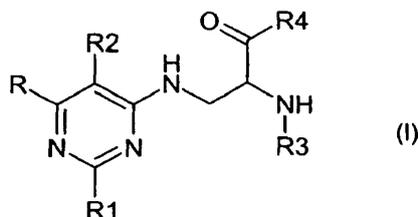
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidinas antagonistas del receptor de la vitronectina

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

La invención tiene como objetivo los derivados de pirimidina de la fórmula general (I):



10

en la cual R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados dados a continuación, y sus formas isoméricas y mezclas de los mismos y sus sales fisiológicamente aceptables. Los compuestos de la fórmula (I) son compuestos que tienen una actividad farmacológica y son por lo tanto útiles como medicamentos. Estos son antagonistas del receptor de la vitronectina e inhibidores de la adhesión celular e inhiben la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Ellos son por lo tanto útiles para el tratamiento terapéutico o profiláctico de enfermedades que son causadas al menos parcialmente por un aumento no deseado de la resorción ósea, por ejemplo la osteoporosis. La invención además tiene como objetivo los procedimientos de preparación de los compuestos de la fórmula (I), su aplicación, en particular como medicamento y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

20

El hueso está constantemente sometido a un proceso dinámico que incluye la resorción ósea y la formación ósea. Estos procesos están mediados a través de células especializadas. La formación de hueso es el resultado del depósito de una matriz mineral por los osteoblastos y la resorción ósea es el resultado de la disolución de esta matriz ósea por los osteoclastos. La mayoría de las perturbaciones en el hueso se basan en un equilibrio alterado entre la formación de hueso y la resorción ósea. La osteoporosis se caracteriza por una pérdida seca de esta matriz ósea. Un osteoclasto maduro activado reabsorbe el hueso después de la adhesión a la matriz ósea a través de la secreción de enzima proteolítica, y protones dentro de la zona de adhesión, lo que resulta en depresiones o huecos en la superficie del hueso que aparecen en el momento en que el osteoclasto se despegue del hueso.

25

Los estudios han demostrado que la fijación de los osteoclastos al hueso está mediada por receptores: las integrinas. Las integrinas son una superfamilia de receptores que median en el proceso de adhesión célula/célula y en particular de célula/matriz, incluyendo, en particular  $\alpha_{IIb}\beta_3$  como receptor plaquetario (fibrinógeno) y  $\alpha_v\beta_3$  como receptor de la vitronectina. Los péptidos que contienen el motivo RGD y los anticuerpos anti  $\alpha_v\beta_3$  son conocidos por su capacidad para inhibir la resorción de la dentina y prevenir la adhesión de los osteoclastos sobre las matrices mineralizadas (Horton y otros Exp. Cell. Res. (1991), 195, 368). El péptido equistatina aislado del veneno de serpiente también contiene un motivo RGD y descrito como un inhibidor de la adhesión de los osteoclastos al hueso es un potente inhibidor de la resorción ósea en cultivo de tejidos in vitro (Sato y otros J. Cell. Biol. (1990), 111, 1713) e in vivo en ratas (Fisher y otros Endocrinology (1993), 132, 1411).

30

El receptor  $\alpha_v\beta_3$  es una glicoproteína transmembrana que se expresa en un gran número de células incluyendo las células endoteliales, células de músculo liso, osteoclastos y células cancerosas y de este modo constituye una pluripotencialidad de compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención.

40

En efecto, los receptores  $\alpha_v\beta_3$ , expresados a nivel de la membrana de los osteoclastos son la base de los procesos de adhesión/resorción, y contribuyen a la organización del citoesqueleto celular, y están implicados en la osteoporosis. Los receptores  $\alpha_v\beta_3$  expresados a nivel de las células de músculo liso de la aorta, estimulan su migración hacia la neointima, resultando en la formación de la aterosclerosis y la aparición de restenosis posterior a la angioplastia (Brown y otros, cardiovascular Res. (1994), 28, 1815). Las células endoteliales secretan factores de crecimiento que son mitógenos para el endotelio y pueden contribuir a la formación de nuevos vasos sanguíneos (Angiogénesis).

45

50

Los antagonistas de la integrina  $\alpha_v\beta_3$  pueden causar así una regresión de los tumores cancerosos induciendo la apoptosis de los vasos sanguíneos angiogénicos. (Brook y otros Cell (1994) 79, 1157).

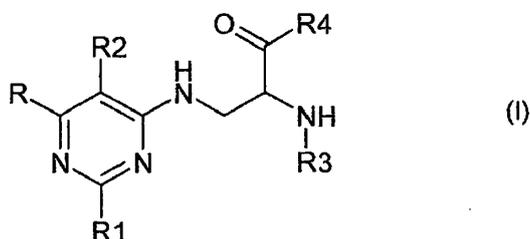
55

Cheresh y otros (Science 1995, 270, 1500) han descrito anticuerpos anti- $\alpha_v\beta_3$  o antagonistas del receptor  $\alpha_v\beta_3$  que inhiben el proceso de angiogénesis inducido por bFGF en el ojo de rata, una propiedad que se puede utilizar para el tratamiento de retinopatías, incluyendo diabética.

La solicitud de patente WO-A-94/12181 describe sistemas aromáticos o no aromáticos sustituidos y WO-A-94/08577 describe heterociclos sustituidos como antagonistas del receptor de fibrinógeno e inhibidores de la agregación de plaquetas. EP-A-528586 y EP-A-528587 describen derivados de la fenilalanina sustituidos por un aminoalquilo o un heterociclo y WO-A-95/32710 describe derivados arílicos como inhibidores de la resorción ósea por los osteoclastos. WO-A-96/00574 describe benzodiazepinas y WO-A-96/00730 describe compuestos inhibidores del receptor de fibrinógeno, en particular benzodiazepinas que están unidas a un anillo de nitrógeno de 5 miembros como antagonistas del receptor de la vitronectina. WO 9800395, WO 99/32457 y WO 99/37621 describen antagonistas del receptor de la vitronectina derivados de la tirosina. EP 0 820991 reivindica derivados de cicloalquilo como antagonistas del receptor de la vitronectina.

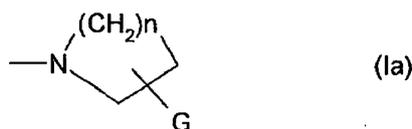
Otras investigaciones han demostrado que los derivados de la fórmula (I) presentan una fuerte actividad como antagonistas del receptor de la vitronectina y de la resorción ósea mediada por los osteoclastos. WO 2004048375 describe compuestos basados en la fórmula (I) donde R representa una piperidina unida por el nitrógeno, y sustituida en la posición 4; estos compuestos están excluidos de la presente invención, y son complementarios a los descritos más abajo.

La invención tiene como objetivo los compuestos de la fórmula (I):



bajo sus formas estereoisoméricas en forma pura y mezclas de estos estereoisómeros, y en su caso, los isómeros E puros, los isómeros Z puros y las mezclas E/Z, así como sus sales de adición fisiológicamente aceptables y los solvatos de dichos compuestos, en los que :

- I) - R representa
- un radical

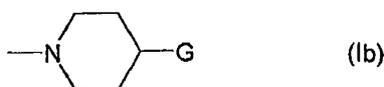


para el cual G representa:

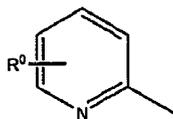


y G puede ser en sí mismo opcionalmente sustituido por un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilamino cuya parte alquilo de cadena recta o ramificada puede estar sustituido por un radical fenilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y n representa 1 o 2, o bien

- un radical



para el cual G representa:



5 y G está sustituido por un radical alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino cuyo radical alquilo en sí mismo puede estar sustituido por un radical fenilo o heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros, que contiene un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre;

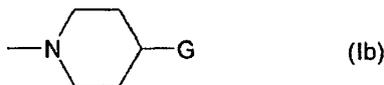
- 10 - **R<sup>1</sup>** representa un átomo de hidrógeno; un grupo (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>) -arilo; (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>) -aril- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) -alquilo-; un radical amino no sustituido, monosustituido o disustituido por un radical alquilo y/o un radical acilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono;
- 10 - **R<sup>2</sup>** representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo nitro; un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbonos; un radical amino no sustituido o monosustituido o disustituido por un radical alquilo y/o un radical acilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-OR<sup>5</sup>;
- 10 - **R<sup>3</sup>** representa

- 15 ■ un átomo de hidrógeno
- 15 ■ un radical -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,
- 15 ■ un radical -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> o
- 15 ■ un sistema monocíclico o policíclico, cada anillo está constituido por 4 a 10 miembros aromáticos o no aromáticos, el anillo o al menos uno de los anillos contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, sustituido o no sustituido por uno o más radicales R<sup>o</sup>,
- 20

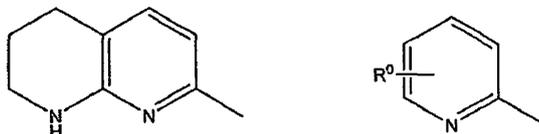
- 25 - **R<sup>4</sup>** representa OH; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) -alcoxi-; (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - alquiloxi-; (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>) -ariloxi-; (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) -cicloalquiloxi; (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquiloxi-; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilcarboniloxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquiloxi-; (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilcarboniloxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquiloxi-; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)dialquilaminocarbonilmetiloxi- ; (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-dialquilaminocarbonilmetiloxi-; un radical amino no sustituido o monosustituido o disustituido por un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo y/o (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-arilo y/o (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo- y/o un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-acilo; o el residuo de un aminoácido D o L;
- 25 - **R<sup>5</sup>** representa (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo; (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-arilo; (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo-; (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo o (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo-, bicicloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo-, tricicloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo-, dichos radicales arilos, alquilos, cicloalquilos, bicicloalquilos y tricicloalquilos están no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos R<sup>o</sup>;
- 30 - **R<sup>o</sup>** representa halógeno; amino; nitro; hidroxilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquiloxi-; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquiltio-; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilsulfonilo-; carboxi; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquiloxicarbonilo-; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo no sustituido o sustituido por uno o más átomos de halógeno, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-arilo , (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo-; (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) -alquiloxi-; (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-heterociclilo

35 o bien

- 35 II)
- 35 - **R** representa un radical



40 para el cual G representa:



45 y G en sí mismo puede ser sustituido o no sustituido por uno o más grupos R<sup>o</sup>;

- 50 - **R<sup>1</sup>** representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada; un radical cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono; o un radical alquiloxi o alquiltio cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada;
- 50 - **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>** y **R<sup>5</sup>** se definen como anteriormente en I);
- 50 - **R<sup>o</sup>** se define como anteriormente en I);

55 o bien

## III)

- **R** se define como anteriormente en II);
  - **R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>** se definen como anteriormente en I) ;
  - 5 - **R<sup>2</sup>** representa un radical hidroximetilo, un radical formilo, o un radical amino disustituido cuyos sustituyentes forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que contiene 4 a 6 miembros;
  - y
  - **R<sup>o</sup>** se define como anteriormente en I);
- 10 o bien

## IV)

- **R** se define como anteriormente en II);
  - 15 - **R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>** y se definen como anteriormente en I);
  - **R<sup>3</sup>** representa
    - un radical alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) recto o ramificado, opcionalmente sustituido por un radical arilo o heterociclilo mono o policíclicos con 4 a 10 miembros, que pueden estar en si mismos sustituidos por uno o más radicales seleccionados entre hidroxilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquiloxi, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) dialquilamino, fenilo, cianofenilo o heterociclilo monocíclico que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;
    - 20 ■ un radical -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> para el cual
  - 25 - **R<sup>5</sup>** representa (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo; (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>) -arilo; (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)- aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo-; (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo o (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo-, bicicloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo-, tricicloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo-, dichos radicales arilos, alquilos, cicloalquilos, bicicloalquilos y tricicloalquilos están sustituidos por uno o más grupos R<sup>o</sup> seleccionados entre (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilsulfonilo-; (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquiloxi- o (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-heterociclilo,
- 30 o bien

- un radical -COR<sup>5</sup>,
- un radical -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,

- 35 - **R<sup>5</sup>** representa (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo sustituido por un radical tal como se definió para R<sup>5</sup> o por un radical (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>) ariloxi, los radicales arilo o cicloalquilo, que pueden estar en si mismos sustituidos por uno o más radicales R<sup>o</sup>; o
  - R<sup>5</sup>** representa un radical cicloalquilo, arilo o heterociclilo mono o policíclicos opcionalmente sustituidos por radicales trifluorometilalquiloxi o (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-arilo; o
  - R<sup>5</sup>** representa (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilamino; (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cicloalquilo-amino; arilamino o heterocicilamino cuya parte arilo o heterociclilo son mono o policíclicos, dichos radicales R<sup>5</sup> pueden estar en sí mismos sustituidos por un átomo de halógeno, un radical nitro, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquiloxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquiloxicarbonilo, arilo o arilalquilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada; y
  - 40 - **R<sup>5</sup>** representa un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilamino o di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilamino cuyas partes alquilo pueden formar juntas un heterociclo de 5 a 7 miembros, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical arilamino, aralquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino o heteroaralquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino donde el radical arilo o heteroarilo es mono o policíclico y comprende 5 a 10 miembros, el radical heteroarilo puede comprender 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;
  - 45 y
  - **R<sup>o</sup>** se define como anteriormente en I);
- 50 o bien

## V)

- **R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>** se definen como anteriormente en I);
  - 55 - **R<sup>1</sup>** se define como anteriormente en II);
- o bien

## VI)

- 60 - **R, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>** se definen como anteriormente en II);
  - **R<sup>2</sup>** se define como anteriormente en III);
- o bien

**VII)**

- 5
- **R**, **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>** se definen como anteriormente en I);
  - **R<sup>4</sup>** se define como anteriormente en I); y
  - **R<sup>3</sup>** se define como anteriormente en IV);

o bien

10 **VIII)**

- **R**, **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>** se definen como anteriormente en II);
- **R<sup>4</sup>** se define como anteriormente en I); y
- **R<sup>3</sup>** se define como anteriormente en IV);

15 o bien

**IX)**

- 20
- **R** y **R<sup>3</sup>** se definen como anteriormente en I);
  - **R<sup>4</sup>** se define como anteriormente en I);
  - **R<sup>1</sup>** se define como anteriormente en II); y
  - **R<sup>2</sup>** se define como anteriormente en III);

25 o bien

**X)**

- 30
- **R** y **R<sup>2</sup>** se definen como anteriormente en I);
  - **R<sup>4</sup>** se define como anteriormente en I);
  - **R<sup>1</sup>** se define como anteriormente en II); y
  - **R<sup>3</sup>** se define como anteriormente en IV);

35 o bien

**XI)**

- 40
- **R** y **R<sup>1</sup>** se definen como anteriormente en II);
  - **R<sup>4</sup>** se define como anteriormente en I);
  - **R<sup>2</sup>** se define como anteriormente en III); y
  - **R<sup>3</sup>** se define como anteriormente en IV);

o bien

45 **XII)**

- **R** y **R<sup>4</sup>** se definen como anteriormente en I);
- **R<sup>1</sup>** se define como anteriormente en II);
- **R<sup>2</sup>** se define como anteriormente en III);
- **R<sup>3</sup>** se define como anteriormente en IV);

50 a condición de que los radicales según las definiciones I-XII anteriormente no pueden tener el mismo significado simultáneamente.

- R representa un radical (Ib) en el que G es 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-ilo,
- R<sup>1</sup> representa metilo,
- 55 - R<sup>2</sup> representa metilo,
- R<sup>3</sup> representa benciloxicarbonilo y
- R<sup>4</sup> representa OH o t.butoxi.

60 Todos los radicales que pueden encontrarse varias veces en los compuestos de la fórmula (I), como por ejemplo el radical R<sup>0</sup>, son independientes unos de otros y pueden ser iguales o diferentes.

Se entiende que los radicales o porciones alquilo pueden ser rectos o ramificados.

Los radicales cicloalquilo pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. A modo de ejemplo los radicales monocíclicos pueden ser seleccionados entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, ciclotetradecilo o ciclooctadecilo que si es apropiado pueden ser sustituidos, por ejemplo, por un alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada. Como radicales cicloalquilos monocíclicos sustituidos, se pueden citar especialmente el 4-metilciclohexilo y el 2,3-dimetilciclohexilo.

Los radicales bicicloalquilos y tricicloalquilos pueden ser no sustituidos o sustituidos en cualquier posición, por ejemplo, por uno o más radicales oxo y/o 1 o más radicales alquilos idénticos o diferentes como por ejemplo metilo, etilo o isopropilo, de preferencia metilo. El enlace de unión del radical bi o tricíclico puede estar situado en cualquier posición de la molécula. El enlace puede estar situado al nivel de un átomo de carbono puente o de un de los otros átomos de carbono. Este enlace puede presentar igualmente cualquier posición en cuanto a la estereoquímica, por ejemplo exo o endo. Como ejemplo de radicales bicicloalquilos o tricicloalquilos, se pueden citar el canfanilo, el bornilo, el adamantilo tal como el 1-adamantilo o el 2-adamantilo, el caranilo, el epiisobornilo, el epibornilo, el norbornilo o el norpinanilo.

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

Por el término (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-arilo se entiende:

- o los radicales (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-arilo heterocíclicos (o (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-heteroarilo), en los que uno o más átomos de carbono del anillo se sustituyen por un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre,
- o los radicales (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arilo carbocíclico.

Entre los radicales (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arilo carbocíclicos, se pueden citar el fenilo, naftilo, antrilo o fluorenilo y especialmente el 1-naftilo, 2-naftilo y fenilo.

A menos que se indique lo contrario, los radicales arilos, en particular fenilo, pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más radicales idénticos o diferentes seleccionados entre (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo, en particular (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo, hidroxilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo, halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo, nitro, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilamino, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilamino, trifluorometilo, metilendioxi, ciano, carbamoilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilcarbamoilo, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilcarbamoilo, carboxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxycarbonilo, fenilo, fenoxi, bencilo y benciloxi.

En el caso de un radical fenilo monosustituido, la posición de los sustituyentes es indiferente, de preferencia el mismo está sustituido en la posición 3 o 4. En el caso donde el fenilo es di-sustituido, la posición de los sustituyentes es indiferente. De preferencia los 2 sustituyentes están en las posiciones 3,4. Cuando el fenilo es tri-sustituido la posición de los sustituyentes es indiferente. De la misma manera, los radicales naftilos u otros radicales arilos pueden ser sustituidos en cualquier posición.

Cuando el grupo (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-arilo representa un sistema aromático monocíclico o policíclico en el cual 1 a 4 átomos de carbono del anillo se sustituyen por heteroátomos, idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o cuando se usa el significado heteroarilo, se pueden citar a modo de ejemplo los grupos piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, ftalazinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, β-carbolinilo, o también derivados benzo-condensados, ciclopenta-, ciclohexa-, o ciclohepta- condensados de dichos radicales como por ejemplo tetrahidroquinolilo o tetrahidronaftiridinilo. El sistema heterocíclico puede ser sustituido por los sustituyentes mencionados anteriormente para el sistema arilo-carbocíclico.

Los radicales heterocíclicos son, a menos que se indique lo contrario, mono, o policíclicos aromáticos o no, y pueden ser especialmente seleccionados, a título no limitativo, entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, piranilo, tiopiranilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofurannilo, benzotienilo, indazolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, imidazopiridilo, benzopirimidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, oxazolopiridilo, quinolilo, isoquinolilo, quinalozinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, naftooxazolilo, naftotiazolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, dihidrotiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, indolinilo, cromanilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzopirimidinilo, tetrahidronaftiridinilo, dihidropirrolipiridina, quinuclidinilo.

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

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

La presente invención tiene por lo tanto como objeto los enantiómeros puros, las mezclas de dichos enantiómeros, los diastereoisómeros puros y las mezclas de dichos diastereoisómeros.

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

5 Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar presentes opcionalmente en forma de isómeros E o de isómeros Z. La invención tiene por lo tanto como objeto los isómeros E puros, los isómeros Z puros y las mezclas E/Z en cualquier proporción.

10 Los estereoisómeros así como los isómeros E y Z pueden ser separados en formas puras de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, por cromatografía, cromatografía en fase quiral o por cristalización.

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

20 Cuando los compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo ácido tal como el ácido carboxílico, las sales pueden ser, por ejemplo, des sales de metales alcalinos o alcalinos térreos tales como las sales de sodio, de potasio, de magnesio, de calcio, sales de adición con aminas fisiológicamente aceptables como por ejemplo la trietilamina, etanolamina o la tris-(2-hidroxietil)amina o con amoníaco e igualmente las sales de amonio cuaternarias fisiológicamente aceptables.

25 Cuando los compuestos de la fórmula (I) contienen un grupo básico, estos pueden formar sales de adición con los ácidos, por ejemplo, con los ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o con los ácidos carboxílicos tales como el ácido acético, trifluoroacético, cítrico, benzoico, maleico, fumárico, tartárico, metanosulfónico o p-toluenosulfónico.

30 Los compuestos de la fórmula (I) que comprenden un grupo básico y un grupo ácido, pueden presentarse en forma de zwitteriones (betaínas), que están igualmente incluidas en la presente invención.

35 Si es necesario un anión  $Q^-$  fisiológicamente aceptable puede estar contenido en los compuestos de la fórmula (I) que contiene un grupo amonio cargado. Se trata de preferencia de un anión monovalente o de un equivalente de anión polivalente de un ácido orgánico o mineral no tóxico, fisiológicamente aceptable y en particular farmacéuticamente aceptable, por ejemplo el anión o un equivalente de anión de uno de los ácidos citados más arriba útiles para la formación de las sales de adición.

40  $Q^-$  puede ser, por ejemplo, uno de los aniones (o equivalente de anión) de un grupo seleccionado entre cloro, sulfato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, citrato, benzoato, maleato, fumarato, tartrato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato.

45 Las sales de los compuestos de la fórmula (I) pueden ser obtenidas por los métodos ordinarios conocidos del experto en la técnica, por ejemplo, combinando un compuesto de la fórmula (I) con un ácido orgánico o inorgánico o una base en un solvente apropiado o un dispersante o a partir de otra sal por intercambio de cationes o de aniones.

50 La invención incluye igualmente todas las sales de los compuestos de la fórmula (I) que, a causa de su baja aceptabilidad fisiológica, no se utilizan directamente como medicamento, sino que son útiles como intermedios para la purificación, o para llevar a cabo modificaciones químicas posteriores a nivel de los compuestos de la fórmula (I) o como productos de partida para la preparación de sales fisiológicamente aceptables.

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

60 Los profármacos de los compuestos de la fórmula (I), a saber los derivados químicamente modificados de los compuestos de la fórmula (I) a fin de obtener propiedades mejoradas de manera deseada, son conocidos por el experto en la técnica.

65 Para obtener más información sobre el tipo de profármaco considerado en la presente invención, se pueden citar las siguientes obras: Fleicher y otros, *Advanced Drug Delivery Review* 19 (1996) 115-130; *Design of of prodrugs*, H. Bundgaard, Ed., Elsevier, 1985; H. Bungeard, *Drugs of the Future* 16 (1991) 443; Saulnier y otros *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4 (1994) 1985; Safadi y otros *Pharmaceutical Res.* 10 (1993) 1350. Entre los profármacos apropiados de los compuestos de la fórmula (I) se pueden citar de preferencia:

- los profármacos en forma de ésteres de los grupos carboxílicos,
- los profármacos en forma de acilo y de carbamato para los grupos que contienen un nitrógeno acilable tal como los grupos amino.

En los profármacos acilados o en forma de carbamato, una o más veces, por ejemplo, dos veces, un átomo de hidrógeno situado en el átomo de nitrógeno se sustituye por un grupo acilo o carbamato. Entre los grupos acilos o carbamatos preferidos, se pueden citar los grupos  $R^6CO-$ ,  $R^7OCO-$ , en los que  $R^6$  es un hidrógeno o un radical ( $C_1-C_{18}$ )-alquilo, ( $C_3-C_{14}$ )-cicloalquilo, ( $C_3-C_{14}$ )-cicloalquilo- $(C_1-C_8)$ -alquilo, ( $C_5-C_{14}$ )-arilo, en el cual 1 a 5 átomos de carbono pueden ser sustituidos por heteroátomos tales como N, O, S o ( $C_5-C_{14}$ )-arilo- $(C_1-C_4)$ alquilo, en el cual 1 a 5 átomos de carbono en la parte arilo pueden ser sustituidos por heteroátomos tales como N, O, S y  $R^7$  tiene los mismos valores que  $R^6$  con excepción de representar el hidrógeno.

La invención tiene más particularmente como objetivo los compuestos de la fórmula (I) en la cual G representa:



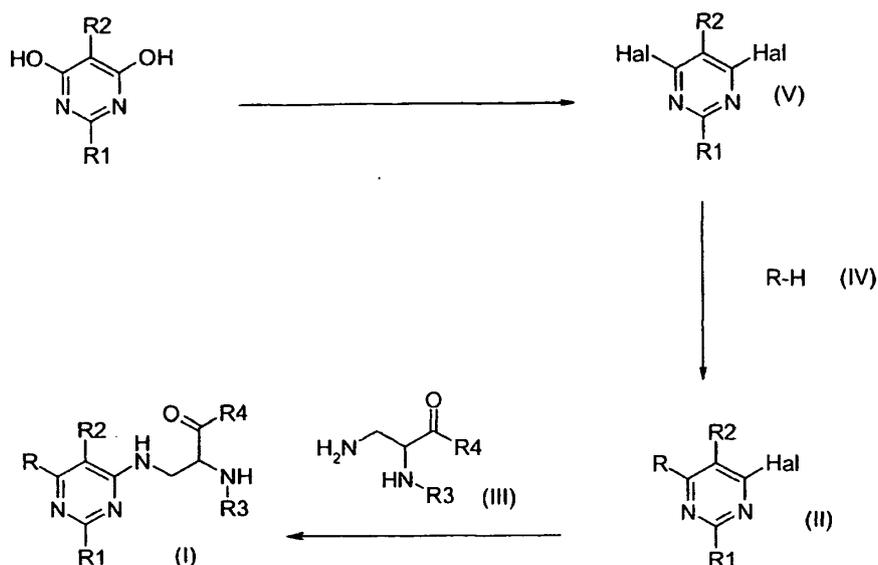
La invención tiene más particularmente como objetivo los compuestos de la fórmula (I) tales como los definidos más arriba en la cual  $R^3$  es un grupo benciloxicarbonilo, o en la cual  $R^3NH-$  forma una función amida o urea así como sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

La invención tiene más particularmente como objetivo los compuestos de la fórmula (I) tales como los definidos arriba en la cual  $R^2$  es un hidrógeno, un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, particularmente metilo y etilo, un radical hidroximetilo o un átomo de flúor así como sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

La invención tiene más particularmente como objetivo los compuestos de la fórmula (I) tales como los definidos arriba en la cual  $R^1$  es un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, o cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono.

La presente invención tiene igualmente como objetivo un proceso de preparación de los compuestos de la fórmula (I). Los compuestos pueden prepararse generalmente, por ejemplo, por síntesis convergente por acoplamiento de dos o más fragmentos que pueden ser derivados por retrosíntesis de los compuestos de la fórmula (I). A fin de evitar que los grupos funcionales puede dar lugar a reacciones secundarias no deseadas o durante cada etapa de síntesis, puede ser ventajoso o necesario antes de ciertas etapas de la síntesis de los compuestos de la fórmula (I), introducir los grupos funcionales en forma de precursores que más tarde se convierten en los grupos funcionales deseados, o para proteger temporalmente los grupos funcionales de acuerdo con métodos conocidos para introducir y eliminar los grupos protectores, que no afecta negativamente al resto de la molécula; en particular, de acuerdo con Greene, Wuts protective Group in Organic Synthesis, Wiley (1991).

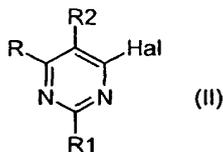
De acuerdo con la invención, los productos de la fórmula general (I) pueden prepararse según el esquema siguiente:



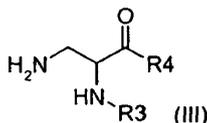
en el cual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y R son definidos tal como anteriormente en I) a XII) y Hal representa un átomo de halógeno, de preferencia el cloro o el bromo.

De acuerdo con la invención, el proceso de preparación de los productos de la fórmula (I) consiste en

a) la acción de un derivado de la pirimidina de la fórmula (II)



5 en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R y Hal son tal como los definidos previamente, sobre una amina de la fórmula (III)



10 en la cual R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se definen como previamente, en presencia de una base fuerte, o por catálisis de paladio,

- b) y después, cuando se desea obtener un producto para el que el radical R es saturado o parcialmente saturado, el producto de la fórmula general (I), si es apropiado, se somete a una etapa de hidrogenación,  
 c) y después, si es apropiado, cuando se desea obtener un derivado de la pirimidina de la fórmula general (I) para el que R<sup>2</sup> es hidroximetilo, reducción del derivado correspondiente para el que R<sup>2</sup> representa un radical formilo,  
 d) y/o si es apropiado, cuando G representa un radical heterociclilo que porta un radical amino sustituido, sustitución del producto correspondiente que porta una función amina primaria en el radical heterociclilo,  
 e) y después, si es apropiado, escisión de la función R<sup>3</sup>-NH- del producto de la fórmula general (I) para regenerar la amina libre, y condensar un radical R<sup>3</sup> de estructura -CO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, -CO-R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup> o -SO<sub>2</sub>-R<sup>n5</sup> o alquilo opcionalmente sustituido,  
 f) y/u opcionalmente hidrólisis y/o esterificación o amidación y/o salificación del derivado de pirimidina obtenido.

La reacción de la pirimidina de la fórmula (II) con la amina de la fórmula (III) se efectúa generalmente en presencia de una base fuerte impedida tal como diisopropiletilamina en condiciones de reacción conocidos por el experto en la técnica en la aplicación de la sustitución nucleófila. De preferencia se trabaja en presencia de una amida (dimetilacetamida, dimetilformamida por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 90°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Por otra parte, el grupo COR<sup>4</sup> es de preferencia seleccionado entre los grupos éster impedidos como por ejemplo tertbutoxicarbonilo. Es igualmente posible operar por catálisis de paladio (por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona) dipaladio) en presencia de fluoruro de cesio, a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Se entiende que las funciones que pueden interferir con la reacción están protegidas. La protección y la liberación de estas funciones se llevan a cabo de acuerdo con los métodos habituales que no alteran el resto de la molécula.

35 Cuando se desea obtener un producto para el que el radical R es saturado o parcialmente saturado, la reacción de hidrogenación se efectúa, en presencia de óxido de platino, en un disolvente tal como un alcohol (etanol, metanol, por ejemplo), a presión atmosférica.

40 Cuando se desea obtener un derivado de la pirimidina de la fórmula general (I) para el que R<sup>2</sup> es hidroximetilo, la reducción del derivado correspondiente para el que R<sup>2</sup> representa un radical formilo, se efectúa ventajosamente por medio de un borohidruro alcalino (borohidruro de sodio), en un disolvente tal como un alcohol (etanol, metanol por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 10 y 40°C, de preferencia a temperatura ambiente.

45 Cuando se desea obtener un derivado de la pirimidina de la fórmula general (I) para el que G (en R) representa un radical heterociclilo que porta un radical amino sustituido, la sustitución del producto correspondiente que porta una función amina primaria sobre el radical heterociclilo se efectúa por acción del aldehído correspondiente, en medio reductor, especialmente en presencia de un borohidruro como por ejemplo un triacetoxiborohidruro de metal alcalino. La reacción se efectúa en un disolvente orgánico como un disolvente clorado (diclorometano, dicloroetano por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 10 y 40°C, de preferencia a temperatura ambiente.

50 La condensación de radicales R<sup>3</sup> de estructura -CO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, -CO-R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup> o -SO<sub>2</sub>-R<sup>n5</sup> sobre la amina libre, se efectúa por acción de un derivado reactivo o de cloruro del ácido carboxílico o del ácido sulfónico, en presencia de una base nitrogenada (como, por ejemplo, la piridina), en un disolvente orgánico clorado (diclorometano, dicloroetano, cloroformo, por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 10 y 40°C, de preferencia a temperatura ambiente. Cuando R<sup>5</sup> es un radical amino sustituido, la condensación se efectúa por medio del isocianato correspondiente en un disolvente orgánico como un éter (tetrahidrofurano, por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 10 y 40°C, de preferencia a temperatura ambiente.

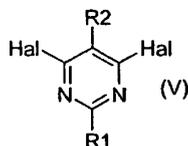
La condensación de radicales  $R^3$  de estructura alquilo opcionalmente sustituido se efectúa por acción del aldehído correspondiente, en medio reductor, especialmente en presencia de un borohidruro como, por ejemplo, un triacetoxiborohidruro de metal alcalino. La reacción se efectúa en un disolvente orgánico como un éter (tetrahidrofurano por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 10 y 40°C, de preferencia a temperatura ambiente.

La reacción de hidrólisis obtener un derivado de ácido ( $COR^4=CO_2H$ ), esterificación a fin de obtener un éster o un profármaco (particularmente  $COR^4$ =alquilo carbonilo o arilo carbonilo a partir del ácido correspondiente) o de amidación ( $COR^4$ =aminocarbonilo mono o disustituido a partir del ácido correspondiente) se efectúan según los métodos usuales conocidos por el experto en la técnica.

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

Si es necesario, la conversión en de las sales fisiológicamente aceptables se efectúa por procesos conocidos por el experto en la técnica.

Los derivados de pirimidina de la fórmula (II) pueden prepararse por acción de un producto de la fórmula (IV) en la cual R se define como previamente, en un derivado dihalogenado de la pirimidina de la fórmula general:



en la cual  $R^1$ ,  $R^2$  y Hal se definen como previamente.

La reacción se efectúa ventajosamente en presencia de una base fuerte impedida, a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Se realiza en las condiciones descritas a continuación en los ejemplos y especialmente en presencia de una amina impedida como la diisopropiletilamina, en una amida como la dimetilacetamida, por ejemplo. Se entiende que las funciones que pueden interferir con la reacción son protegidas de antemano. La protección y la liberación de estas funciones se llevan a cabo de acuerdo con los métodos habituales que no alteran el resto de la molécula.

La preparación de las pirimidinas dihalogenadas de la fórmula general (V) puede realizarse según o por analogía con los métodos descritos a continuación en los ejemplos.

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

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

Los compuestos de la fórmula (I) así como sus sales fisiológicamente aceptables y sus profármacos pueden ser administrados a los animales, de preferencia a los mamíferos y en particular a los otros humanos como medicamentos a título terapéutico o profiláctico.

Estos pueden ser administrados tal cuales o en mezcla con uno o más compuestos de la fórmula (I) o también en forma de una preparación farmacéutica (composición farmacéutica) que permiten una administración enteral o parenteral y que contiene como compuesto activo una dosis eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables así como portadores y/o aditivos corrientes y farmacéuticamente inertes.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención permiten una administración enteral o parenteral; estas contienen como compuesto activo una dosis eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables así como uno o más portadores farmacéuticamente inertes, y/o uno o más aditivos comunes.

La invención tiene por lo tanto como objeto las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula general (I) en estado puro o en presencia de uno o más excipientes.

Los medicamentos pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos con película, gránulos, cápsulas duras y blandas, soluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones o mezclas en aerosol.

- La administración, sin embargo, se puede efectuar por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorio, por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones inyectables o de infusiones, microcápsulas o implantes, por vía percutánea, por ejemplo, en forma de pomada, soluciones, 1 de pigmentos o colorantes, por vía transdérmica en forma de parches o por otras vías tales como en forma de aerosol o de spray nasal.
- 5 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan según los métodos conocidos en sí, portadores orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes que puede adicionarse a los compuestos de la fórmula (I) y/o a sus sales fisiológicamente aceptables.
- 10 Para la producción de píldoras, de comprimidos, comprimidos recubiertos y de cápsula de gelatina dura, es posible utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido estearico o sus sales, etc. Los portadores convenientes para las cápsulas de gelatina blandas o para los supositorios son, por ejemplo, las grasas, ceras, polioles semi-sólidos o líquidos, aceites naturales o modificados etc. Los vehículos apropiados para la preparación de soluciones, por ejemplo, las soluciones inyectables, las emulsiones o los jarabes son, por ejemplo, agua, alcoholes, glicerina, polioles, sacarosa, azúcar invertida, glucosa, aceites vegetales, etc. Los portadores convenientes para las micro cápsulas o los implantes son, por ejemplo, los copolímeros de ácido glioxílico y ácido láctico. Las preparaciones farmacéuticas contienen específicamente de 0,5% a 90% en peso de compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables.
- 15
- 20 Además de los ingredientes y portadores activos, las preparaciones farmacéuticas pueden contener aditivos tales como, por ejemplo, diluyentes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes o aromatizantes, espesantes, agentes tampones, y también disolventes o solubilizantes o agentes para conseguir un efecto de retardo e igualmente sales para modificar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes.
- 25
- Estos pueden igualmente contener dos o más compuestos de la fórmula general (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables. Por otra parte, además de al menos uno o más compuestos de la fórmula general (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables, estos pueden contener al menos uno o más principios activos utilizables a título terapéutico o profiláctico.
- 30
- Las preparaciones farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) contienen normalmente de 0,2 a 500 mg, y de preferencia de 1 a 200 mg del compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus profármacos.
- 35
- Los compuestos de la fórmula (I) son particularmente antagonistas de los receptores de la Vitronectina y son capaces, por ejemplo, de inhibir la adhesión de los osteoclastos sobre la superficie del hueso y así la resorción ósea por los osteoclastos.
- 40
- La acción de los compuestos de la fórmula (I) puede demostrarse, por ejemplo, en un ensayo en la que se determina la inhibición de la unión de la vitronectina a las células que contienen el receptor de la vitronectina. Los detalles de este ensayo se dan a continuación. Como antagonistas del receptor de la vitronectina, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales fisiológicamente aceptables convienen en general para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con las interacciones entre los receptores de la vitronectina y sus ligandos, en los procesos de interacción célula-célula o célula-matriz o que pueden ser influenciados por la inhibición de las interacciones de ese tipo, para aliviar o curar cuando se desea la inhibición de las interacciones de este tipo. Como se ha explicado al principio, tales interacciones juegan un papel importante en la resorción ósea, en la angiogénesis o en la proliferación de las células del músculo vascular liso.
- 45
- 50
- Las enfermedades del hueso cuyo tratamiento o prevención necesitan el empleo de los compuestos de la fórmula (I), son especialmente la osteoporosis, hipercalcemia, osteopenia, por ejemplo causada por las metástasis óseas, los trastornos dentales, por ejemplo, la periodontitis, hiperparatiroidismo, las erosiones peri-articulares en la artritis reumatoide, y la enfermedad de Paget. Además los compuestos de la fórmula (I) pueden ser utilizados para aliviar, prevenir o tratar trastornos del hueso que son causados por los tratamientos, por los glucocorticoides, las terapias relacionadas con el consumo de esteroides o de corticosteroides o por las deficiencias de hormonas sexuales masculinas o femeninas.
- 55
- 60
- Todos esos trastornos se caracterizan por una pérdida ósea, que se basa en un defecto de equilibrio entre la formación ósea y la destrucción ósea y que puede estar influenciado favorablemente por la inhibición de la resorción ósea por los osteoclastos. Aparte de esta utilización como inhibidor de la resorción ósea mediada por los osteoclastos, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales fisiológicamente aceptables son utilizadas como inhibidores del crecimiento tumoral o de las metástasis cancerosas, en el tratamiento de trastornos inflamatorios, para el tratamiento o la prevención de los trastornos cardiovasculares, tales como la arteriosclerosis o la reestenosis, o el tratamiento o la prevención de nefropatía o retinopatía tal como, por ejemplo, la retinopatía diabética.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden poseer igualmente una actividad frente a otras integrinas que interactúan con su ligando a través de la secuencia tripeptídica RGD ( $\alpha_v\beta_1$ ,  $\alpha_v\beta_5$ ,  $\alpha_{IIb}\beta_3$ ), que le imparte propiedades farmacológicas adecuadas para tratar las patologías asociadas con estos receptores.

5 Esta actividad frente a otras integrinas convierte así a los compuestos de la fórmula (I) en utilizables en la prevención o tratamiento de muchas enfermedades tales como las mencionadas más arriba o en la revisión de Dermot Cox DN&P 8(4) mayo 1995, 197-205 cuyo contenido se integra en la presente solicitud como referencia.

10 La presente invención, por lo tanto, tiene particularmente como objeto un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables como se define más arriba como medicamento que tiene una actividad inhibitoria de la resorción ósea o para el tratamiento o la prevención de la osteoporosis.

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

20 La presente invención, por lo tanto, tiene particularmente como objeto un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables como se define más arriba como medicamento que tiene una actividad anti-inflamatoria o para el tratamiento o la prevención de los trastornos cardiovasculares, la restenosis, arteriosclerosis, nefropatía o retinopatía.

25 La presente invención tiene igualmente como objetivo la utilización de los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tal como se define más arriba para la preparación de medicamentos destinados a la prevención o al tratamiento de la osteoporosis.

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

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

35 Cuando se utilizan los compuestos de la fórmula (I), las dosis pueden variar dentro de amplios límites y se deben ajustar de acuerdo a la persona a ser tratada. Estas dependen, por ejemplo, del compuesto empleado o de la naturaleza y la severidad de la enfermedad a tratar y si se encuentra en condiciones graves o crónicas, o si se realizó un tratamiento profiláctico.

40 En el caso de una administración por vía oral, la dosis diaria varía generalmente de 0,1 a 100 mg/kg y de preferencia de 0,1 a 50 mg/kg.

En el caso de una administración por vía intravenosa, la dosis diaria varía aproximadamente de 0,01 a 100 mg/kg y de preferencia de 0,1 a 10 mg/kg.

45 La dosis diaria puede dividirse, en particular en el caso de la administración de grandes cantidades de principio activo, en varias, por ejemplo 2, 3 o 4 partes. Si es apropiado, en función del comportamiento individual, puede ser necesario administrar las diferentes dosis de manera creciente o decreciente. Además de la utilización de los compuestos de fórmula (I) como medicamentos, también es posible prever su uso como un vehículo o portador para los compuestos activos de para transportar dichos compuestos activos de manera específica hacia un sitio de acción (Drug targeting, voir Targeted Drug Delivery, R. C. Juliano, Handbook of Experimental Pharmacology, Vol 100, Ed. Born, G. V. R. y otros, Springer Verlag). Los compuestos activos que pueden ser transportados son en particular aquellos utilizados para el tratamiento o la prevención de las enfermedades citadas más arriba.

50 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales pueden emplearse igualmente como agente de diagnóstico, por ejemplo, para métodos in vitro o como auxiliar en estudios bioquímicos en los que se desea bloquear el receptor de la vitronectina o influenciar las interacciones células-células o células-matrices. Pueden además ser utilizados como intermediarios para la preparación de otros compuestos, en particular de otros agentes activos, que son accesibles a partir de los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo, por modificación o introducción de radicales o de grupos funcionales.

#### 60 Ejemplos

Los productos se identificaron por espectrometría de masas (MS), infrarojo (IR) y/o espectro RMN. Los compuestos, que se purificaron por cromatografía utilizando un eluyente que contiene por ejemplo ácido acético o trifluoroacético, y que se secan seguidamente y en los que en la última etapa de síntesis, por ejemplo, el ácido trifluoroacético se utiliza para

eliminar un grupo protector terc-butilo, contienen a veces, dependiendo de la forma en que el producto se secó, el ácido que proviene del eluyente o de la última etapa de síntesis y por lo tanto se encuentran parcialmente o completamente en forma de la sal del ácido utilizado, por ejemplo, en forma de una sal de ácido acético o trifluoroacético. Estos pueden igualmente estar más o menos hidratados.

5

#### Abreviaturas/nombres químico opcionalmente empleados:

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

IR : Infrarrojo; RMN : Resonancia Magnética Nuclear; SM : Espectrometría de masas; ESP : Electropulverización en modo positivo ; ep. : Hombro; F : fuerte; s : singulete; d : doblete; t : triplete; q : cuadruplete; quint : quintuplete; 1 : amplio; m : multiplete o macizo; J : constante de acoplamiento; Rf : factor de retención (cromatografía).

#### Ejemplo 1

##### Síntesis de la (6-bromo-5-etil-pirimidin-4-il)-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]-naftiridin-2-il)-propil]-amina

Una mezcla de 0,20 g (1 mmol) de 3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]-naftiridin-2-il)propilamina [preparada de acuerdo con J. Org. Chem. 2004, 69, (1959-1966)] y de 0,30 g (1,1 mmoles) de 4,6-dibromo-5-etil-pirimidina en 20 ml de dimetilacetamida y 1 ml de diisopropiletilamina se lleva a 120°C durante 6 horas. La mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa) y el residuo se recoge por el acetato de etilo, agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano de 100% a acetato de etilo 100%. Se obtienen 0,21 g del producto deseado como un aceite amarillo.

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

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,13 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,93 y 2,03 (2m, 2X2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,57 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,71 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,44 y 3,55 (2m, 2X2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 6,39 y 7,11 (2d, 2H, H naftiridina); 8,17 ppm (s, N=CH-N); 5,01 y 5,67 (2m, 2X1H, Hmóviles).

**SM** : 378,379 (MH+).

##### Síntesis de 2-benciloxycarbonilamino-3-[5-etil-6-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]-naftiridin-2-il)propilamino]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo.

Se calienta a reflujo una mezcla de 105 mg (0,28 mmol) de (6-bromo-5-etil-pirimidin-4-il)-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]-naftiridin-2-il)-propil]-amina, de 150 mg (0,5 mmol) de 3-amino-2-benciloxycarbonilamino propionato de terc-butilo (preparada de acuerdo con J. Med. Chem.(2001), 44(8), 1158-1176), de 140 mg (0,92 mmol) de fluoruro de cesio, de 40 mg (0,044 mmol) de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), y de 60 mg (0,097 mmol) de 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binafitil en 20 ml de dioxano durante 4 horas. La mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa) y el residuo se recoge por el acetato de etilo, agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre alúmina, eluyendo con un gradiente de heptano-acetato de etilo de 100-0 a 0-100. Se obtienen 70 mg del producto deseado como un aceite amarillo.

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

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,11 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,47 (s, 9H, tBu); 1,96 y 2,16 (2m, 2X2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,41 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,77 y 2,84 (2t, 2X2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,44 y 3,52 (2m, 2X2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,86 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,39 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 6,43 y 7,35 (enmascarado) (2d, 2H, H naftiridina); 7,35 (m, 5H, Ph) 8,15 ppm (s, N=CH-N)

**SM** : 590 (MH+); 534 (MH-tBu+); 400 (MH-COOCH<sub>2</sub>Ph+).

##### Síntesis del ácido 2-benciloxycarbonilamino-3-[5-etil-6-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]-naftiridin-2-il)propilamino]-pirimidin-4-ilamino]-propiónico bis(trifluoroacetato).

Se agitan 65 mg (0,11 mmol) de 2-benciloxycarbonilamino-3-[5-etil-6-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]-naftiridin-2-il)propilamino]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo en 5 ml de diclorometano con 0,5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 16 horas. Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano con un poco de metanol y después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 45 mg de producto deseado como un sólido beige.

**CCM** : Rf=0,55 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2)

**HPLC/SM** : 534 (MH+); 400 (MH-COOCH<sub>2</sub>Ph+); 532- (M-H-); 424-(532-OCH<sub>2</sub>Ph-); 1065- (2M-H-)

#### Ejemplo 2

Síntesis de la (6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]-naftiridin-2-il)-propil]-amina

5 Un mezcla de 774,3 mg (4,05 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]-naftiridin-2-il)propilamina (preparada de acuerdo con J. Org. Chem. 2004, 69, 1959-1966) y de 600 mg (3,68 mmoles) de 4,6-dicloro-5-metil-pirimidina en 6 ml de dimetilacetamida y 1,2 ml de diisopropiltilamina se lleva a 120°C durante 9 horas. La mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa) y el residuo se recoge por el acetato de etilo, agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se sometió a cromatografía sobre alúmina y después sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano de 100% a acetato de etilo 100%. Se obtienen 680 mg (Rdt= 58%) del producto deseado.

10 **CCM** : Rf= 0,096 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo 100%)

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>)** : δ 1,96 y 2, 1 (2m, 2\*2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,75 (m, 2\*2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,46 y 3,6 (2m, 2\*2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 4,92 y 5,45 (2m, 2\*1H, NH); 6,42 y 7,13 (2d, 2\*1H, naftiridina); 8,3 (s, 1H, N=CH-N).

15 **SM** : 318 (MH+).

Síntesis de 2-benciloxycarbonilamino-3-[5-metil-6-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]-naftiridin-2-il)propilamino]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo.

20 Se calienta a reflujo una mezcla de 680 mg (2,14 mmol) de (6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]-naftiridin-2-il)-propil]-amina, de 755 mg (2,57 mmol) de 3-amino-2-benciloxycarbonilamino propionato de terc-butilo (preparada de acuerdo con J. Med. Chem.(2001), 44(8), 1158-1176), de 455 mg (3 mmol) de fluoruro de cesio, de 133 mg (0,214 mmol) de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), y de 98 mg (0,107 mmol) de 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftil en 20 ml de dimetoxietano durante 24 horas.

25 La mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa) y el residuo se recoge por el acetato de etilo, agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se sometió a cromatografía 2 veces sobre alúmina eluyendo con un gradiente de acetato de etilo-éter isopropílico (50/50) con 10% de una mezcla diclorometano-metanol (9/1). Se obtienen 220 mg del producto deseado.

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

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,45 (s, 9H, tBu); 1,76 a 2,1 (2m, 7H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>); 2,63 a 2,8 (m, 2\*2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,4 a 3,6 (m, 2\*2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,7 a 4,05 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,47 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,73 y 4,8 (2m, 2H, NH); 5,03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O-Ph); 6,42 y 7,35 (2d, 2H, naftiridina); 6,55, 6,8 y 6,95 (3m, 3\*1H, NH); 7,02 a 7,35 (m, 5H, Ph) ; 8,18 (s, 1H, N=CH-N).

35 **SM** : 576 (MH+); 520(MH - tBu+); 386(MH -tBu-COOCH<sub>2</sub>Ph+).

Síntesis del ácido 2-benciloxycarbonilamino-3-[5-metil-6-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]-naftiridin-2-il)propilamino]-pirimidin-4-ilamino]-propiónico, bis(trifluoroacetato).

40 Se agitan 40 mg (0,069 mmol) de 2-benciloxycarbonilamino-3-[5-metil-6-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]-naftiridin-2-il)propilamino]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo en 1 ml de diclorometano con 0,2 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 16 horas. Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano y después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 43 mg del producto deseado en forma de un sólido blanquecino.

45 **CCM** : Rf= 0,13 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1)

**RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,92 y 2,0 (2m, 2\*2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,7 y 2,84 (m, 2\*2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,42 y 3,52 (2m, 2\*2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,85 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,4 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,73 y 4,8 (2m, 2H, NH); 5,12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O-Ph); 5,47 (m, 1H, NH); 6,37 y 7,12 (2d, 2H, naftiridina); 7,35 (m, 5H, Ph); 8,17 (s, N=CH-N).

50 **HPLC/SM** : 520 (MH+); 386 (MH-COOCH<sub>2</sub>Ph+).

Ejemplo 3Preparación de 3-[1,8]naftiridin-2-il-propan-1-ol :

55 En un matraz que contiene 1 g (8,19 mmoles) de 2-amino-piridina-3-carbaldehído disuelto en 5 ml de etanol, se añadió a temperatura ambiente 914 µl (9 mmoles) de 5-hidroxi-pentan-2-ona, 750 µl (9 mmoles) de pirrolidina y 11,5 µl (0,2 mmol) de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se lleva entonces a reflujo (78°C) durante 3 horas y 30 minutos.

60 Después de enfriar, la solución se concentra hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa) y y el residuo obtenido se recoge en una mezcla de agua, de acetato de etilo y de una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo y luego con n-butanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró hasta la sequedad y se cromatografió en gel

de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (100%) acetato de etilo-metanol (98-2) a acetato de etilo-metanol (90-10).

Se obtienen 990 mg del producto deseado.

5 **CCM** : Rf= 0,1 [gel de sílice, eluyente : acetato de etilo-metanol(98-2)

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>)** : δ 2,2 (quintuplete, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,97 (m, 1H, HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,22 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,8 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); [(7,33; 7,47; 8,12; 8,18; 9,08), 5 multipletes, 5H, naftiridina].

**SM** : 189 (MH<sup>+</sup>)

10 Síntesis de 2-[3-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-propil]-[1,8]naftiridina :

En un frasco de un solo cuello que contiene 102 mg (2,12 mmoles) de hidruro de sodio y 7 ml de dioxano, se añadió por goteo, a temperatura ambiente y bajo nitrógeno 800 mg (4,24 mmoles) de 3-[1,8]naftiridin-2-il-propan-1-ol disuelto en 5 ml de dioxano.

15

Esta mezcla se mantiene bajo agitación y en atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 2 horas.

Después se añadió 346,4 mg (2,12 mmoles) de 4,6-dicloro-5-metil-pirimidina disuelto en 5 ml de dioxano.

20

A continuación, la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas y 30 minutos y después se concentra hasta la sequedad al vacío. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de agua, de acetato de etilo y de una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró hasta la sequedad y se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (100%) y después acetato de etilo- metanol (98-2).

25

Se obtienen 300 mg del producto deseado.

**CCM** : Rf=0,32 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo-Metanol (95-5).

30 **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 2,1 (singulete, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,5 (quintuplete, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,25 (triplete, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4,55 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); [(7,43; 7,5; 8,15; 8,2; 9,13), 5 multipletes, 5H, naftiridina]; 8,32 (singulete, 1H, N=CH-N).

Síntesis de la 7-[3-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina :

35

A 300 mg (0,953 mmoles) de 2-[3-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-propil]-[1,8]naftiridina, se añadió una cantidad suficiente de etanol para solubilizar el producto, y 15 mg de óxido de platino. La mezcla reacción se purga al vacío y se remata con un globo que contiene hidrógeno. Se deja bajo agitación y a temperatura ambiente durante 6 horas durante la noche. La mezcla de reacción se filtra a continuación sobre clarcel y se concentra hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). Se obtienen entonces 300 mg del producto deseado. **CCM** : Rf=0,6 [gel de sílice, eluyente : acetato de etilo-metanol (95-5)].

40

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,93 (quintuplete, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 2,22 (multiplete, 5H, -CH<sub>3</sub>, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,73 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 4,45 (triplete, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 5,23 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 6,37 y 7,1 (2d, 2H, naftiridina); 8,4 (singulete, 1H, N=CH-N).

45

**SM** : 319 (MH<sup>+</sup>)

Síntesis de 2-benciloxycarbonilamino-3-[5-metil-6-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propoxi]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo :

50

Un mezcla de 2 g (6,27 mmoles) de 7-[3-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina y de 2,2 g (7,52 mmoles) de 3-amino-2-benciloxycarbonilamino propionato de tert-butilo, en presencia de 1,3 g (8,78 mmoles) de fluoruro de cesio, de 390 mg (62,7 μmoles) de (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil y de 290 mg (31,3 μmoles) de tris-dibencilidenoacetona dipaladio(o) en 35 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta a reflujo durante 24 horas.

55

Después de enfriar, la solución se concentra hasta la sequedad y se recoge nuevamente con una mezcla de agua, acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad a vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice con un gradiente de acetato de etilo-diclorometano (50-50) a acetato de etilo-diclorometano (80-20). Se obtienen 772 mg del producto deseado. **CCM**: Rf=0,17 (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo-diclorometano 80-20).

60

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,45 (s, 9H, tBu) ; 2,88 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 1,93 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,17 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,68 y 2,8 (m, 4H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,45 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,9 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,35 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4,45 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,12 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph); 4,95 y 6,10 (2m, 2H, NH); 6,37 y 7,13 (2d, 2H, CH=CH naftiridina); 7,35 (m, 5H, Ph); 8,2 (s, 1H, N=CH-N).

65

**SM** : 577 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 4

Formación del ácido correspondiente al 'éster del Ejemplo 3:

5 Síntesis del ácido 2-benciloxycarbonilamino-3-{5-metil-6-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propoxi]-pirimidin-4-ilamino}- propiónico, bis(trifluoroacetato).

10 Se agita a temperatura ambiente un mezcla de 65 mg (0,11 mmoles) de 2-benciloxycarbonilamino-3-{5-metil-6-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propoxi]-pirimidin-4-ilamino}- propionionato de terc-butilo disuelto en 1 ml de diclorometano y de 50 µl de ácido trifluoroacético durante 25 horas. Se adiciona tolueno y la mezcla se evapora hasta la sequedad. El residuo se disuelve en un mínimo de diclorometano y después se vierte sobre una mezcla de pentano y de éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtiene un polvo amarillo impuro que debe ser purificado sobre sílice con un gradiente de acetato de etilo 100% a acetato de etilo -metanol (80-20).

15 Se obtienen 21 mg del producto deseado.

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

20 **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,72 y 1,95 (m, 5H, -CH<sub>3</sub>, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,15 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,63 y 2,85 (m, 4H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,45 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,7 y 4,0 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,3 (m, 3H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,1 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph) ; 5,78 y 6,10 (2m, 2H, NH); 6,33 y 7,25 (2d, 2H, CH=CHnaftiridina); 7,28 y 7,45 (m, 5H, Ph); 8,13 (s, 1H, N=CH-N).

**SM :** 521 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 5

25 1°) Síntesis de la N-t.butoxicarbonil-3-(metoxi-metil-carbamoil)-azetidina.

Se disuelven 2 g (10 mmol) de ácido N-t.butoxicarbonil-azetidina-3- carboxílico en 20 ml de dimetilformamida bajo argón.

30 Esta solución se enfrió a 0°C con la ayuda de un baño de hielo y se añadió 5,46 g (12,3 mmol) de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato, 1,4 g (14,3 mmol) de cloruro de N,O-dimetilhidroxilamina y 6 ml de diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se deja retornar a temperatura ambiente y se agita 18 horas a temperatura ambiente.

35 La dimetilformamida y la diisopropiletilamina se evaporan a presión reducida (2 kPa).

Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/ acetato de etilo 50:50

Se recuperan 2,1 g de aceite incoloro.

40 **CCM:** Rf=0,25 (gel de sílice, eluyente : Heptano/acetato de etilo 50:50 **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) :** δ 1,44(s, 9H, tBu); 3, 22 (s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>) ; 3,64(m, 1H, H<sub>3</sub>); 3,67(s, 3H, -O-CH<sub>3</sub>); 4.05 y 4,15(m, 4H, H<sub>2</sub> y H<sub>2'</sub>)

2°) Síntesis de N-t.butoxicarbonil-3-acetil-azetidina

45 110 mg (0,45 mmol) de N-t.butoxicarbonil-3-(metoxi-metil-carbamoil)-azetidina se disuelven en 2 ml de éter bajo argón.

Esta solución se enfrió a 0°C con la ayuda de un baño de hielo y se adiciona por goteo 1 ml de una solución de metililitio 1,6 M en el éter.

50 Se agita 2 horas a esta temperatura y luego se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M.

Las fases acuosas y éter se decantan y separan. Esta operación se repite 3 veces y, a continuación se combinan las fases etéreas que se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y después de la filtración se evapora el éter a presión reducida.

55 Se recuperan 40 mg de un aceite incoloro.

**CCM:** Rf=0,35 (gel de sílice, eluyente: heptano/acetato de etilo 50:50 **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,44 (s, 9H, tBu); 2,2(s, 3H, -CO-CH<sub>3</sub>) ; 3,45(m, 1H, H<sub>3</sub>); 3,67(s, 3H, -O-CH<sub>3</sub>); 4.07 (m, 4H, H<sub>2</sub> y H<sub>2'</sub>)

N-t.butoxicarbonil-3-[1,8]naftiridin-2-il-azetidina :

60 30 mg de N-t.butoxicarbonil-3-acetil-azetidina (0,150 mmol) se disuelven en 2 ml de etanol a los que se adicionan 18 mg (0,150 mmol) de 2-aminopiridina-3-carboxialdehído y 25 mg de carbonato de potasio (0,18 mmol).

65 Esta mezcla se somete a reflujo durante 24 horas y después se deja retornar a la temperatura ambiente y se evapora el etanol a presión reducida (2 kPa).

El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/MeOH 95:5.

5 Se recuperan 30 mg del producto deseado en forma de un sólido beige.

**CCM:** Rf=0,25 (gel de sílice, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

**SM:** 256 (MH+); 230 (MH-tBu+)

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,47 (s, 9H, **tBu**); 4,18(m, 1H, **H3**); 4,40 (m, 4H, **H2** y **H2'**); 7,52(m, 2H, **H7** y **H4**); 8,22(m, 2H, **H5** y **H6**); 9,14(m, 1H, **H8**)

10

3-[1,8]Naftiridin-2-il-azetidina

50 mg (0,175 mmol) de N-t.butoxicarbonil-3-[1,8]naftiridin-2-il-azetidina se disuelven en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a los que se adicionan 0,2 ml de ácido trifluoroacético y se deja agitar 18 horas a temperatura ambiente.

15

El ácido trifluoroacético y el diclorometano se evaporan a presión reducida (2 kPa).

Se aíslan 40 mg del producto bruto en forma de aceite amarillo.

**CCM:** Rf=0,25 (gel de sílice, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10)

20

**SM:** 186 (MH+)

Síntesis de 7-azetidín-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina:

25

40 mg de 3-[1,8]naftiridin-2-il-azetidina se disuelven en 2 ml de etanol a los que se añadió 10 mg de óxido de platino. Se agita bajo atmósfera d'hidrógeno durante una hora.

El catalizador se filtró y se evaporó el etanol a presión reducida.

30

El residuo bruto se purifica por filtración sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/MeOH 95:5 y 85:15

Se recuperan 25 mg (61%) de un aceite incoloro

**CCM:** Rf=0,1 (gel de sílice, eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 90:10)

**1H-RMN (MeOD)** : δ 1,90 (m, 2H, **H7**); 2,75(m, 2H, **H6**); 3,41(m, 2H, **H8**); 3,96(m, **1H**, **H3**); 4,30(m, 4H, **H2** y **H2'**); 6,40(d, 1H, **H4**) y 7,15(d,1H, **H5**)

35

**SM:** 190 (MH+)

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

40

Un frasco de un solo cuello que contiene 40 ml de metanol, colocado bajo atmósfera de nitrógeno, se enfría a 0°C por un baño de hielo, se adicionan 9,72 g de metilato de sodio (una solución de concentración c=3 mol.l<sup>-1</sup>) a la mezcla de reacción y luego se añadió a 0°C y en pequeñas cantidades 5 g (53 mmoles) de clorhidrato de de acetamidina. Se deja agitar a temperatura ambiente durante unos veinte minutos, y después se añadió por goteo 8,3 ml de metilmalonato de dietilo. La agitación de mantiene durante 3 horas. Después el metanol se condensa a presión reducida (2 kPa). El producto bruto obtenido se recoge en un mínimo de agua, se enfría a 0°C y después se acidifica con ácido acético puro hasta un pH entre 4 y 5. El precipitado blanco formado se filtra, se enjuaga con agua, éter etílico y pentano. A continuación el producto blanco se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a presión reducida (0,2 kPa). Se obtienen 3,3 g del producto deseado.

45

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

**1H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>)** : δ 1,68 (s, 3H, OH-CH=C-**CH<sub>3</sub>**); 2,18 (s, 3H, N=C-**CH<sub>3</sub>**).

50

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

55

Un mezcla de 3,3 g (23,5 mmoles) de 2,5-dimetil-4,6-dihidroxi-pirimidina y 15 ml de oxiclóruo de fósforo, se somete a reflujo durante 8 horas. Después de retornar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte lentamente sobre una mezcla de hielo y agua. Esta fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 3,39 g del producto deseado.

**CCM:** Rf=0,9 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo 100%) **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 2,46 (s, 3H, Cl-CH=C-**CH<sub>3</sub>**); 2,68 (s, 3H, N=C-**CH<sub>3</sub>**)

60

**SM:** 177/179 (MH+).

Síntesis de 7-[1-(6-cloro-2,5-dimetil-pirimidin-4-il)-azetidín-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina:

65

Se disuelven 90 mg (0,47 mmol) de 7-azetidín-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina en 2 ml de dimetilacetamida a los que se adicionan 90 mg (0,51 mmol) 2,5-dimetil-4,6-dicloro pirimidina.

Esta mezcla se calienta a 100°C durante 18 horas.

El solvente se evapora a presión reducida (2 kPa).

El residuo bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/MeOH 95:5

Se recuperan 50 mg (32%) del producto deseado.

**CCM:** Rf=0,25 (gel de sílice, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

**SM:** 330 (MH+).

2-benciloxicarbonilamino-3-{2,5-dimetil-6-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-azetidín-1-il]-pirimidín-4-ilamino}-propionato de terc-butilo :

En 2 ml de dioxano se disuelven 50 mg (0,150 mmol) de 7-[1-(6-cloro-2,5-dimetil-pirimidin-4-il)-azetidín-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8] naftiridina, 53 mg de 3-amino-2-benciloxicarbonilamino propionato de terc-butilo y 70 mg (0,460 mmol) de fluoruro de cesio.

Esta mezcla se calienta 5 minutos a 90°C y a continuación se añaden 6 mg (0,01 mmol) de rac-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-Binaftil y 9 mg (0,01 mmol) de tris (dibencilidenoacetona) dipaladio. Esta mezcla se calienta a 110°C durante 2 horas con agitación magnética. Se añaden de nuevo las mismas cantidades de catalizador y de fluoruro de cesio y se calienta durante 2 horas a 140°C. El dioxano se evapora a presión reducida (2 kPa).

El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo 1:1.

Se recuperan 25 mg del producto deseado en forma de un sólido amarillo

**CCM:** Rf=0,25 (gel de sílice, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

**SM:** 588 (MH+); 398(MH-(tBu y -CO-O-CH<sub>2</sub>-Ph)+).

Ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-{2,5-dimetil-6-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-azetidín-1-il]-pirimidín-4-ilamino}-propiónico bis (trifluoroacetato) :

En 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se disuelven 20 mg de 2-benciloxicarbonilamino-3-{2,5-dimetil-6-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-azetidín-1-il]-pirimidín-4-ilamino}-propionato de terc-butilo y se adicionan 0,1 ml de ácido trifluoroacético.

Esta solución se agita 24 horas a temperatura ambiente y se diluye con tolueno.

Los solventes y el ácido trifluoroacético se evaporan a presión reducida (2 kPa). El residuo obtenido se recoge con un mínimo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y después esta solución se vierte sobre el éter isopropílico.

De este modo lo insoluble se aísla por filtración y se recuperan 15 mg del producto deseado en forma de polvo blanco.

**CCM:** Rf=0,1 (gel de sílice, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10)

**1H-RMN (MeOD) :** δ de 1,95 a 2,00 (m, 5H, **H1** y **H11**) ; 2,50 (s, 3H, **H3**) ; 3,35(dd, 2H, **H10**) ; 3,52(dd, 2H, **H12**) ; 3,30(m, 1H, **H7**) ; 3,97 y 4,15(2m, 2H, **H4**) ; 4,53(m, 3H, **H5** + **H2** o **H2'**) ; 4,80(dd parcialmente enmascarado por H<sub>2</sub>O, 2H, **H2** o **H2'**) ; 5,10(m, 2H, -O-**CH2**-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 6,82(d, 1H, **H8**) ; de 7,30 a 7,40 (m, 5H, -O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 7,62(d, 1H, **H9**)

**SM:** 532(MH+); 398 (MH-(CO-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)+)

#### Ejemplo 6

Síntesis de 2-benciloxicarbonilamino-3-[6-(6-amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-il)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo

1°) Síntesis de la N-t.butoxicarbonil-4-hidroxi-piperidina :

1 g (5 mmol) de N-t.butoxicarbonil-4-oxo-1-piperidina (comercializado por Aldrich) se disuelve en 5 ml de etanol. Esta solución se enfrió a 0°C con la ayuda de un baño de hielo y se adiciona en forma de porción 200 mg (7,56 mmol) de tetraborohidruro de sodio y se agita 4 horas a temperatura ambiente. Se adiciona sobre la mezcla de reacción una solución acuosa saturada en cloruro de amonio. El etanol se evapora a presión reducida (2 kPa) y después se recoge la mezcla de reacción con acetato de etilo. La fase orgánica se separa de la fase acuosa. Esta extracción se repite una vez y a continuación se combinan las fases orgánicas que se secaron sobre sulfato de magnesio. Se concentra a presión reducida (2 kPa) y se recuperan así 1,05 g de un aceite incoloro.

**CCM:** Rf=0,5 (gel de sílice, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 90:10)

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) :** δ 1,47 (s, 9H, tBu) y (m, 2H; -**CHH**-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-**CHH**-) ; 1,87 (m, 2H, -**CHH**-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-**CHH**-) ; 3,04 (m, 2H, -**CHH**-N-**CHH**-) ; 3,85 (m, 2H, -**CHH**-N-**CHH**-) y (m, 1H, -**CH**-OH)

2°) Síntesis de N-t.butoxicarbonil-4-yodo-1-piperidina :

2,15 g de trifenilfosfina (8,2 mmol) y 2,08 g de yodo (8,2 mmol) se disuelven en 30 ml de acetonitrilo.

Se agita durante 10 min a temperatura ambiente y después se añadieron 918 mg de imidazol (13,5 mmol) y se agita otra vez 10 min a temperatura ambiente. Seguidamente se añade 1 g (5 mmol) de N-t.butoxicarbonil-4-hidroxi-1-piperidina y se agita 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de tiosulfato de sodio y el acetonitrilo se evapora a presión reducida (2 kPa). El acetato de etilo se recoge, se extrae y se lava con una solución acuosa de tiosulfato de sodio. Las fases orgánicas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, el acetato de etilo se filtra y evapora a presión reducida (2 kPa). Se realiza la cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano y después diclorometano / metanol 90:10.

Se recuperan 1,1 g (rdt=70%) de aceite incoloro.

**CCM:** Rf=0,8 (gel de sílice, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 90:10)

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,47 (s, 9H, tBu) ; 2,03 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CHI-CH<sub>2</sub>-); 3,30 y 3,60 (2m, 4H, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-); 4,46 (m, 1H - CHI-)

3°) Síntesis de la 2-bromo-6(2,5-dimetil-pirol-1-il)-piridina (3) :

En un matraz de 100 ml rematado con un montaje de trampa de Dean Stark se colocó 1 g (5,78 mmol) de 2-amino-6-bromopiridina en 30 ml de tolueno. Se adicionan 0,3 ml de ácido acético y 0,8 ml (6,78 mmol) de acetilacetona. El tolueno se calienta a reflujo durante 5 horas. Se deja retornar a la temperatura ambiente y el tolueno se evapora a presión reducida (2 kPa). Se añade agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas que se secaron sobre sulfato de magnesio se combinan. El acetato de etilo se evapora a presión reducida (2 kPa) y el residuo bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano.

Se recupera 1 g del producto deseado en forma de polvo amarillo.

**CCM:** Rf=0,7 (gel de sílice, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 2,20 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>C=CH-CH=CCH<sub>3</sub>-) ; 5,90 (s, 2H, -CH<sub>3</sub>C=CH-CH=CCH<sub>3</sub>-); 7,08 (d, 1H, H<sub>3</sub> o H<sub>5</sub>); 7,16 (d, 1H, H<sub>3</sub> o H<sub>5</sub>); 7,29(t, 1H, H<sub>4</sub>).

4°) Síntesis de terc-butil ester del ácido 6-(2,5-dimetil-pirol-1-il)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico :

Bajo atmósfera de argón, se ponen en suspensión 284 mg (4,34 mmol) de zinc electrolítico a los que se añadió 0,033 ml de 1,2-dibromoetano y 1 ml de tetrahydrofurano.

Se agita 3 min a 60°C y se deja retornar a la temperatura ambiente. Se añaden 0,047 ml de cloruro de trimetilsililo y se agita 30 min a temperatura ambiente. Se adiciona 1 g (3,2 mmol) de N-t.butoxicarbonil-4-yodo-1-piperidina disuelta de antemano en 2 ml de tetrahydrofurano. Esta mezcla de reacción se agita 45 min a temperatura ambiente y se adiciona a una solución que contiene 30 mg (0,032 mmol) de tris(dibencilidenoacetona) dipaladio comercializada por Aldrich y 30 mg (0,13 mmol) de tris(2-furil)fosfina. A continuación se añade 1 g (4 mmol) de 2-bromo-6(2,5-dimetil-pirol-1-il)-piridina disuelta de antemano en 10 ml de tetrahydrofurano. La mezcla de reacción se deja bajo agitación magnética a 60°C durante 2 horas. Se deja retornar a la temperatura ambiente, se filtra sobre clarcel y se extrae entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae 2 veces con acetato de etilo, y después se combinan las fases orgánicas que se secaron sobre sulfato de magnesio. El acetato de etilo se evapora a presión reducida (2 kPa) y el residuo bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/ acetato de etilo 4:1. Se recuperan 350 mg de del producto deseado como un aceite amarillo.

**CCM:** Rf=0,2 (gel de sílice, eluyente: heptano/acetato de etilo 90:10).

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) :** δ 1,50 (s, 9H, tBu) ; 1,78 y 1,97 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2,18 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>C=CH-CH=CCH<sub>3</sub>-) ; 2,85 y 2,95 (m, 3H, CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 4,28 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 5,92 (s, 2H, -CH<sub>3</sub>C=CH-CH=CCH<sub>3</sub>-); 7,08 (d, 1H, H<sub>3</sub> o H<sub>5</sub>); 7,16 (d, 1H, H<sub>3</sub> o H<sub>5</sub>); 7,29 (t, 1H, H<sub>4</sub>).

5°) Síntesis de 6-(2,5-dimetil-pirol-1-il)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinilo

330 mg (0,928 mmol) de terc-butil éster del ácido 6-(2,5-dimetil-pirol-1-il)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico se disuelven en 3ml de diclorometano a los que se añadió 0,3 ml de ácido trifluoroacético. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El diclorometano se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo obtenido se recoge con agua, se basicifica hasta pH = 10 con amoníaco concentrado y el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el diclorometano se evapora a presión reducida (2 kPa). Se recuperan 220 mg (Rdt=92%) de aceite amarillo.

**CCM:** Rf=0,3 (gel de sílice, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 90:10)

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) :** δ 1,90 y 2,08 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2,18 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>C=CH-CH=CCH<sub>3</sub>-) ; 2,88 y 3,34 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2,95,(m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-); 4,10 (m, 1H, NH); 5,92 (s, 2H, -CH<sub>3</sub>C=CH-CH=CCH<sub>3</sub>-); 7,08 (d, 1H, H<sub>3</sub> o H<sub>5</sub>); 7,16 (d, 1H, H<sub>3</sub> o H<sub>5</sub>); 7,29(t, 1H, H<sub>4</sub>)

**SM** : 256 (MH+).

6°) Síntesis de 1'-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinilo :

5 220 mg (0,860 mmol) de 6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinilo se disuelven en 2 ml de dimetilacetamida a los que se añadió 140 mg (0,860 mmol) de 4,6-dicloro-5-metil-pirimidina comercializado por y 0,2 ml de diisopropiletilamina. La mezcla se calienta a 110°C con agitación magnética durante una hora. La mezcla se deja retornar a la temperatura ambiente y la dimetilacetamida se evapora a presión reducida (0,2 kPa). El residuo bruto se recoge otra vez con acetato de etilo y se lava con agua. La fase acuosa se extrae 2 veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio. El acetato de etilo se evapora a presión reducida (0,2 kPa) y se recuperan 330 mg de resina marrón que se usan en la siguiente etapa sin purificación.

10 **CCM**: Rf=0,4 (gel de sílice, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  
**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 2,02 y 2,10 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2,18 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>C=CH-CH=CCH<sub>3</sub>-); 2,30(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,08 y 4,01 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 3,02,(m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-); 5, 92 (s, 2H, -CH<sub>3</sub>C=CH-CH=CCH<sub>3</sub>-); 7,09 (d, 1H, H<sub>3</sub> o H<sub>5</sub>); 7,20 (d, 1H, H<sub>3</sub> o H<sub>5</sub>); 7,29(t, 1H, H<sub>4</sub>); 8,41 (s, 1H, =N-CH=N)

Síntesis de 2-benciloxycarbonilamino-3-[6-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-il]-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo :

20 330 mg (0,866 mmol) de 1'-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinilo se disuelven en 5 ml de dimetoxietano. Se añade sucesivamente 286 mg (1 mmol) de 3-amino-2-benciloxycarbonilamino propionato de terc-butilo, 184 mg (1,21 mmol) de fluoruro de cesio, 54 mg (10% mol) de 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-Binaftil, y 40 mg (5% mol) de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio. Esta mezcla se calienta a 100°C durante 18 horas con agitación magnética. Se deja retornar a la temperatura ambiente y el dimetoxietano se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo obtenido se recoge con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, y se combinan las fases orgánicas que se secaron sobre sulfato de magnesio. El acetato de etilo se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo 1:1. Se recuperan 200 mg de sólido amarillo. **CCM** : Rf=0,2 (gel de sílice, eluyente : heptano/ acetato de etilo 1:1) **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,50 (s,9H, tBu); 1,97(s,3H, CH<sub>3</sub>); 2,02 a 2,10(m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2,18(s, 6H, -CH<sub>3</sub>C=CH-CH=CCH<sub>3</sub>-); 3,20 y 3,78(m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 3,00(m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-); de 3,85 a 4,00 (m,2H, NH-CH<sub>2</sub>-CHCOOtBuNH); 4,47 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-COOtBuNH); 5,12 (2H, -O-CH<sub>2</sub>-fenil); 5,92 (s, 2H, -CH<sub>3</sub>C=CH-CH=CCH<sub>3</sub>-); 6,12(m, 1H móvil); 7,09 (d,1H, H<sub>3</sub> o H<sub>5</sub>); 7,21 (d, 1H, H<sub>3</sub> o H<sub>5</sub>); 7,78(t, 1H, H<sub>4</sub>); 7,45 (m, 5H aromáticos); 8,32(s, 1H,=N-CH=N)

35 **SM** : 641 (MH+),584(MH-tBu+)

Síntesis de 3-[6-(6-amino-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-il)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-2-benciloxycarbonilamino-propionato de terc-butilo :

40 100 mg (0,15 mmol) de 2-benciloxycarbonilamino-3-[6-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-il]-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo se disuelven en 3 ml de etanol y 0,3 ml de agua. Se añaden 50 mg (0,75 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y se calienta 18 horas a 90°C. Los solventes se evaporan a presión reducida (2 kPa) y el residuo bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10. Se obtienen 30 mg del producto deseado en forma de resina.

45 **CCM**: Rf=0,5 (gel de sílice, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 90:10)  
**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,50 (s,9H, tBu); 1,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,02 a 2,10(m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2,18(s, 6H, -CH<sub>3</sub>C=CH-CH=CCH<sub>3</sub>-); 3,20 y 3,78(m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 3,00(m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-); de 3,85 a 4,00(m,2H, NH-CH<sub>2</sub>-CHCOOtBuNH); 4,47 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-COOtBuNH); 5,12 (2H, -O-CH<sub>2</sub>-fenil); 5,92 (s, 2H, -CH<sub>3</sub>C=CH-CH=CCH<sub>3</sub>-); 6,18, 6,57,6,62(3d,H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub> +1H móvil); 7,45 (m, 5H aromáticos); 7,60(t, 1H, H<sub>4</sub>); 8,32(s, 1H,=N-CH=N).

50 **SM**: 562 (MH+),372(MH-tBu y -CO-O-bencil+).

Síntesis de 2-benciloxycarbonilamino-3-[6-(6-etilamino-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-il)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo :

55 50 mg (0,09 mmol) de 2-benciloxycarbonilamino-3-[6-(6-amino-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-il)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo se disuelven en 2 ml de diclorometano. El conjunto se coloca bajo una atmósfera de argón y se enfría a 0°C con ayuda de un baño de hielo.

60 Se adicionan 0,01 ml (0,18 mmol) de acetaldehído y 30 mg (0,14 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio.

Esta mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se añaden nuevamente las mismas cantidades de acetaldehído y de triacetoxiborohidruro de sodio.

La agitación a temperatura ambiente se mantiene durante 2 horas y después se añaden 30 mg adicionales de triacetoxiborohidruro de sodio.

Se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y después el diclorometano se evapora a presión reducida (2 kPa).

5

El residuo bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 95:5 y después 90:10.

Se recuperan 40 mg del producto deseado.

10 **CCM:** Rf=0,7 (gel de sílice, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 90:10)

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,30 (t, 3H, **H1**) ; 1,45 (s, 9H, **tBu**) ; 1,95 (s, 3H, **H9**) ; de 1,85 a 2,05(m, 4H, **H7** y **H7'**) ; 2,72(m, 1H, **H6**) ; 2,95(m, 2H, **H8** o **H8'**) ; 3,30(m, 2H, **H2**) ; 3,68 (m, 2H, **H8** o **H8'**) ; 3,90(m, 2H, **H11**) ; 4,45(m, 1H, **H12**) ; 4,95(m, 1H, H móvil) ; 5,12(s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 6,19(m, 1H, H móvil) ; 6,30(d, 1H, **H3**) ; 6,50(d, 1H, **H5**) ; 7,35(m, 5H, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 7,46(dd, 1H, **H4**) ; 8,30(s, 1H, **H10**)

15 **SM:** 590 = (MH<sup>+</sup>), 534 = (MH-tBu<sup>+</sup>), 400=MH-(tBu y -CO-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) +

Síntesis del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-[6-(6-etilamino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-il)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-propiónico bis(trifluoroacetato) :

20 300 mg (0,51 mmol) de 2-benciloxicarbonilamino-3-[6-(6-etilamino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-il)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo se disuelven en 5 ml de diclorometano a los que se adicionan 0,5 ml de ácido trifluoroacético.

Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas.

25

Se diluye en tolueno y el ácido trifluoroacético, el diclorometano y el tolueno se evaporan a presión reducida (2 kPa).

El residuo obtenido se recoge con un mínimo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y después esta solución se vierte sobre el éter isopropílico.

30 El precipitado se filtra y se recuperan 220 mg del producto deseado en forma de un sólido beige.

**CCM :** Rf=0,7 (gel de sílice, eluyente : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 85 :15)

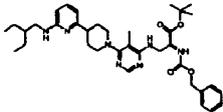
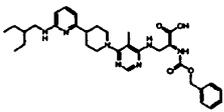
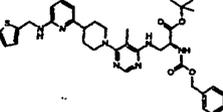
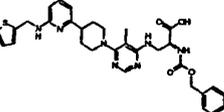
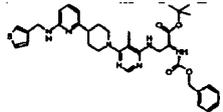
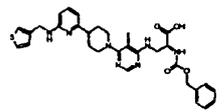
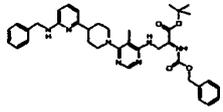
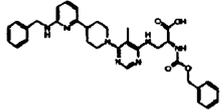
**1H-RMN (MeOD)** : δ 1,32 (t, 3H, **H1**) ; 2,00 (s, 3H, **H9**) ; de 1,90 a 2,10(m, 4H, **H7** y **H7'**) ; 2,95 a 3,15(m, 3H, **H6** y **H8** o **H8'**) ; 3,45 (m, 2H, **H2**) ; 3,75 (m, 2H, **H8** o **H8'**) ; 3,80 y 4,00 (2m, 2H, **H11**) ; 4,50 (m, 1H, **H12**) ; 5,10(m, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 6,80(d, 1H, **H3**) ; 6,90 (d, 1H, **H5**) ; de 7,35 a 7,40(m, 5H, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 7,86(dd, 1H, **H4**) ; 8,20(s, 1H, **H10**)

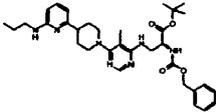
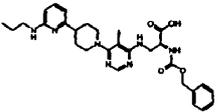
35 **SM :** 534=(MH<sup>+</sup>), 400=MH-(CO-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) +

Ejemplos 7 a 11

40

Procediendo de forma análoga al método descrito en el Ejemplo 6, se preparan los productos siguientes:

Ejemplo	Éster formado	Rf	SM(MH <sup>+</sup> )	Ácido formado	FW	SM (MH <sup>+</sup> )	Rf
7		0,3	646		589	590	0,25
8		0,3	659		601	602	0,25
9		0,3	659		601	602	0,25
10		0,3	653		595	598	0,25

Ejemplo	Éster formado	Rf	SM(MH+)	Ácido formado	FW	SM (MH+)	Rf
11		0,3	604		547	548	0,25

## Ejemplo 12

Síntesis de la 2-metil-4,6-dihidroxi-5-metoxi-pirimidina.

5

A una solución de 5,5 g (58 mmoles) de clorhidrato de acetamida en 100 ml de etanol enfriado a 0°C se añadieron 10,8 g (200 mmoles) de metilato de sodio y la mezcla se agitó durante 15 minutos; se adiciona entonces una solución de 7,2 ml (52 mmoles) de metoxi malonato de dimetilo en 50 ml de etanol y se agita una noche a temperatura ambiente. La mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se recogió con 100 ml de una solución saturada en cloruro de sodio y se extrajo con 800 y 200 ml de n-butanol. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 2,4 g del producto deseado en forma de un sólido blanco.

10

**<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD)** : δ 2,31 ppm (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>) ; 3,74 (s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>).

**SM**: 157 (MH+).

15

Síntesis de la 4,6-dicloro-2-metil-5-metoxi-pirimidina.

20

Una mezcla de 1,9 g (12,2 mmoles) de 2-metil-4,6-dihidroxi-5-metoxi-pirimidina en 60 ml de oxocloruro de fósforo se somete a reflujo durante 2 horas. Después de retornar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de hielo y de agua y después se añadió lentamente bicarbonato de sodio hasta pH básico. El acetato de etilo se extrae, se seca sobre sulfato de magnesio y se se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 0,67 g (Rdt=28%) de un aceite marrón.

**CCM**: Rf=0,40 (gel de sílice, eluyente: heptano-acetato de etilo 90-10).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 2,68 ppm(s, 3H, C-CH<sub>3</sub>) ; 3,96 (s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>).

25

**SM**: 193,195 (MH+).

Síntesis de la 2-piperidin-4-il-[1,8]naftiridina :

30

51 g (300 mmoles) de 4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-piperidina(preparada según J. Org. chem. ; 29; 1964; 2898-2903) se disuelven en 550 ml de etanol.

Esta mezcla se enfría a 0°C con ayuda de un baño de hielo.

Se adiciona 85 ml de ácido clorhídrico 6N (510 mmoles).

35

La mezcla se calienta a reflujo de etanol durante 24h.

Seguidamente se añaden 20,4 g (510 mmoles) de gránulos de sosa para neutralizar el pH y después 32,13 g (260 mmoles) de 2-aminopiridina-3-carboxialdehído y 200 ml de etanol.

40

Finalmente se adicionan 40,8 g (295 mmoles) de carbonato de potasio.

Esta mezcla se agita a 100°C durante 8 horas y después 18 horas a temperatura ambiente.

45

El etanol se evapora a presión reducida, se diluye con agua y butanol. Las 2 fases se separan y se extrae así el producto con butanol.

La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y después se filtra y se evapora a presión reducida.

50

Se recupera un sólido marrón 65 g que se utiliza sin purificación después de eso.

**CCM**: Rf=0,1 (gel de sílice, eluyente : CH<sub>2</sub>C<sub>12</sub>/ MeOH/ NH<sub>4</sub>OH 89:10:1

**<sup>1</sup>H-RMN (MeOD)** : δ de 1,90 a 2,10(m, 4H, H<sub>7</sub> y H<sub>7'</sub>) ; de 2,8 a 2,90(m, 2H, H<sub>8</sub> o H<sub>8'</sub>) ; de 3,12 a 3,28(m, 3H, H<sub>6</sub> + H<sub>8</sub> o H<sub>8'</sub>) ; de 7,58 a 7,68(m, 2H, H<sub>2</sub> y H<sub>5</sub>) ; de 8,38 a 8,45(m, 2H, H<sub>3</sub> y H<sub>4</sub>) ; 9.03 (m, 1H, H<sub>1</sub>).

**SM**: 270 (MH+)

55

Síntesis de 2-[1-(6-cloro-5-metoxi-2-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-[1,8]naftiridina :

En un frasco de un solo cuello que contiene 1,1 g (5,2 mmoles) de 2-piperidin-4-il-[1,8]naftiridina se añadió 30 ml de dimetilacetamida, 0,9 g (4,66 mmoles) 4,6-dicloro-2-metil-5-metoxi-pirimidina y 3 ml de diisopropiltilamina. Esta mezcla se calienta a 120°C durante 4 horas y después se concentra hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo obtenido se recoge en una mezcla de agua, de acetato de etilo y de una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y después el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano-acetato de etilo de 100-0 a 0-100. Se obtienen 870 mg del producto deseado en forma de un sólido amarillo.

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

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 2,16ppm (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>) ; 2,47 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>) ; 3,11 y 4,84 (m y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 3,26 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>) ; 3,75 (s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>) ; 7,45 y 8,16 (2d, 2H, C-CH=CH-C(CH)=N) ; 7,47 (dd, 1H, N-CH=CH-CH=C) ; 8,18 (dd, 1H, N-CH=CH-CH=C) ; 9,11 (dd, 1H, N-CH=CH-CH=C).

**SM:** 370,372 (MH+).

#### 15 Síntesis de 2-benciloxycarbonilamino-3-[5-metoxi-2-metil-6-(4-[1,8]naftiridin-2-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo

Se calienta a reflujo una mezcla de 870 mg (2,36 mmoles) de 2-[1-(6-cloro-5-metoxi-2-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-[1,8]naftiridina, de 766 mg (2,59 mmoles) de 3-amino-2-benciloxycarbonilamino propionato de tert-butilo, de 540 mg (3,57 mmoles) de fluoruro de cesio, de 120 mg (0,124 mmol) de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), y 70 mg (0,108 mmol) de 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftil en 50 ml de dioxano durante 6 horas. La mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa) y el residuo se recoge por el acetato de etilo, agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se sometió a cromatografía una primera vez sobre alúmina eluyendo con acetato de etilo-éter etílico 50-50 y luego una segunda vez sobre sílice eluyendo con acetato de etilo-heptano 50-50. Se obtienen 820 mg del producto deseado en forma de sólido amorfo blanco.

**CCM:** Rf=0,30 (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo).

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,47ppm (s, 1H, tBu); 2,07 a 2,16 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>) ; 2,38 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>) ; 2,97 y 4,53 (m y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 3,19 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>) ; 3,63 (s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>) ; 3,86 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH) ; 4,36 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH) ; 5,12 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph) ; 7,35 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph) ; 7,46 y 8,15 (2d, 2H, C-CH=CH-C(CH)=N) ; 7,48 (dd, 1H, N-CH=CH-CH=C) ; 8,18 (dd, 1H, N-CH=CH-CH=C) ; 9,10 (dd, 1H, N-CH=CH-CH=C).

**SM:** 628 (MH+); 438 (MH- COOCH<sub>2</sub>Ph+).

#### 35 Síntesis de 2-benciloxycarbonilamino-3-[5-metoxi-2-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo

Una mezcla de 820 mg (1,3 mmoles) de 2-benciloxycarbonilamino-3-[5-metoxi-2-metil-6-(4-[1,8]naftiridin-2-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo y de 30 mg de óxido de platino se agita en 50 ml de etanol durante 2 horas a presión atmosférica de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra sobre clarcel y luego se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se cristaliza en éter diisopropílico. Se obtienen 570 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco amorfo.

**CCM:** Rf=0,28 (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo).

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,48 ppm (s, 1H, tBu); 1,67 y 1,97 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH y CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>) ; 2,35 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>) ; 2,65 (tt, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>) ; 2,71 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH) ; 2,87 y 4,47 (tl y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 3,41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH) ; 3,57 (s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>) ; 3,84 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH) ; 4,36 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH) ; 5,12 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph) ; 6,38 y 7,11 (2d, 2H, C=CH=CH=C) ; 7,36 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph) ; 4,75 y 5,27 (m; tl y dl H móviles).

**SM:** 632 (MH+); 442 (MH- COOCH<sub>2</sub>Ph+).

#### 50 Ejemplo 13

#### 55 Síntesis del ácido 2-benciloxycarbonilamino-3-[2-metoxi-5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propiónico bis(trifluoroacetato).

280 mg (0,443 mmol) de 2-benciloxycarbonilamino-3-[5-metoxi-2-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo se agitan en 15 ml de diclorometano con 3 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 18 horas. Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano y después se vierte en éter diisopropílico. Se obtienen por filtración 210 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco.

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

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,75 y 2,10 ppm (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH y CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>) ; 2,50 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>) ; 2,78 (tl, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH) ; 3,05 (tl, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>) ; 3,50 y 4,79 (tl y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 3,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH) ; 3,57 (s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>) ; 3,95 y 4,01 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH) ; 4,51 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH) ; 5,11 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph) ; 6,39 y 7,39 (2d, 2H, C=CH=CH=C) ; 7,30 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph) ; 9,71 (m H móviles).

**SM:** 576(MH+); 442(MH-COOCH<sub>2</sub>Ph+); 574(MH-); 466(574-OCH<sub>2</sub>Ph-) ; 1150(2M-).

Ejemplo 14Síntesis de la 2-tert-butil-5-metil-4,6-dihidroxi-pirimidina :

- 5 Un frasco de un solo cuello que contiene 80 ml de etanol se enfría a 0°C con un baño de hielo, se adicionan 4 g (55,6 mmoles) de etilato de sodio y 3,8 g (27,8 mmoles) de clorhidrato de terc-butilcarbamidina. La mezcla de reacción se deja retornar a temperatura ambiente, y después se añade por goteo 5 ml (27,8 mmoles) de metilmalonato de éster de dietilo. La agitación se mantiene a temperatura ambiente durante una noche. El etanol se condensa después a presión reducida (2 kPa). El producto bruto obtenido se disuelve en un mínimo de agua (alrededor de 40 ml), y luego se acidifica a 0°C con ácido acético puro hasta un pH comprendido entre 4 y 5. El precipitado blanco formado se filtra, se enjuaga sucesivamente con agua, éter etílico y pentano. Posteriormente el polvo blanco obtenido se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a presión reducida (0,2 kPa). Se obtienen 2,4 g del producto deseado.
- 10 **CCM:** Rf=0,56 (gel de sílice, eluyente: diclorometano-metanol 90-10).  
**SM:** (MH+)=183, (MH-)=181
- 15 **1H-RMN (DMSOd6):** δ 1,25 (s, 9H, terc-butil); 1,72 (s, 3H, N=C-CH<sub>3</sub>).

Síntesis de la 2-tert-butil-4,6-dicloro-5-metil-pirimidina

- 20 Un mezcla de 2,91 g (15,9 mmoles) de 2-tert-butil-5-metil-4,6-dihidroxi-pirimidina y 15 ml de oxiclورو de fósforo, se somete a reflujo durante 1 hora 30 minutos. Después de retornar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte lentamente sobre una mezcla de hielo, agua y carbonato de sodio sólido. Esta fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava varias veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta neutralización total del ácido y luego se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 3,27 g del producto deseado.
- 25 **CCM:** Rf=0,63 (gel de sílice, eluyente: ciclohexano-acetato de etilo 98-2)  
**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,38 (s, 9H, terc-butil); 2,45 (s, 3H, N=C-CH<sub>3</sub>). **SM:** (MH+)=210.

Síntesis de la 2-[1-(2-tert-butil-6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-[1,8]naftiridina :

- 30 En un frasco de un solo cuello que contiene 1,5 g (6,84 mmoles) de 2-tert-butil-4,6-dicloro-5-metil-pirimidina y 1,46 g (6,84 mmoles) de 2-piperidin-4-il-[1,8]naftiridina, se añadió 20 ml de dimetilacetamida y 5 ml (17,8 mmoles) de diisopropiletilamina. Esta mezcla se calienta a 100°C durante una noche. Al día siguiente se añadieron 0,2 equivalentes de naftiridina y se calentó 6 horas más, la mezcla de reacción enfrió a temperatura ambiente antes de la concentración hasta sequedad. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y de una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y después el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano-acetato de etilo (70-30) hasta heptano-acetato de etilo (50-50). Se obtienen 1,77 g del producto deseado.
- 35 **CCM :** Rf=0,50 [gel de sílice, eluyente heptano-acetato de etilo (50-50).  
**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) :** δ 1,37 (s, 9H, terc-butil); 2,1 (m, 1H, ciclopropil); 2,15 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 2,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,1 y 4,05 (2m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 3,25 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); [(7,48; 8,18; 9,12), 3m, 5H, naftiridina].  
**SM:** 396(MH+).
- 40

Síntesis de 2-benciloxicarbonilamino-3-[2-tert-butil-5-metil-6-(4-[1,8]naftiridin-2-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo

- 45 Un mezcla de 1,7 g (4,2 mmoles) de 2-[1-(2-tert-butil-6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-[1,8]naftiridina y de 1,51 g (5,04 mmoles) de 3-amino-2-benciloxicarbonilamino propionato de terc-butilo, en presencia de 1,95 g (12,6 mmoles) de fluoruro de cesio, de 266 mg (0,42 mmoles) de (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil en 20 ml de dioxano se somete a reflujo, se añaden en caliente 230 mg (0,21 mmoles) de tris-dibencilidenoacetona)dipaladio(o) disuelto en 5 ml de dioxano, y luego se deja a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfría a continuación a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida (2 kPa) y después se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y de una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice con un gradiente de diclorometano-acetato de etilo (95-5) a (70-30). Se obtienen 1,91 g del producto deseado.
- 50 **CCM:** Rf=0,17 (gel de sílice, eluyente: diclorometano-acetato de etilo (70-30)  
**1H-RMM (CDCl<sub>3</sub>) :** δ 1,33 (s, 9H, terc-butil); 1,48 (s, 9H, tBu); 1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,08 a 2,25 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 3,0 y 3,8 (2m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 3,18 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,83 a 4,0 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH) ; 4,35 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,65 y 7,3 (2m, 2H, NH); 5,1 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph) ; 7,32 (m, 5H, fenil); [(7,47; 8,17; 9,12), (3m, 5H, naftiridina).  
**SM:** 654(MH+), 464(MH-CBZ-tbu)
- 55
- 60

Síntesis de 2-benciloxicarbonilamino-3-[2-terc-butil-5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo

5 A 1,8 g (2,75 mmoles) de 2-benciloxicarbonilamino-3-[2-terc-butil-5-metil-6-(4-[1,8]naftiridin-2-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo disuelto en 80 ml de etanol, se añadieron 120 mg de óxido de platino (IV). La mezcla reacción se purga al vacío y se remata con un globo que contiene hidrógeno. Se deja bajo agitación y a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtra a continuación sobre carcel y se concentra hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice con un gradiente de diclorometano-metanol (98-2). Se obtienen 1,6 g del producto deseado.

10 **CCM:** Rf=0,76 [gel de sílice, eluyente: diclorometano-metanol 90-10]

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,3 (s, 9H, tBu); 1,48 (s, 9H, tBu); 1,7 a 2,0 (m, 9H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,63 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,71 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,9 y 3,73 (2m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,8 a 4,3 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,35 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); [(4,56; 4,75; 7,03), 3m, 3H, NH); 5,08 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph); 6,4 y 7,12 (2d, 2H, naftiridina); 7,32 (m, 5H, fenil).

15 **SM:** 658 (MH+).

Ejemplo 15Ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-[2-terc-butil-5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-propiónico (bis trifluoroacetato) :

20 Una mezcla de 350 mg (0,53 mmoles) de 2-benciloxicarbonilamino-3-[2-terc-butil-5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]- propionato de terc-butilo disuelto en 6 ml de diclorometano y de 2,2 ml de ácido trifluoroacético se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se adiciona tolueno y la mezcla se evapora hasta la sequedad. El residuo se disuelve en un mínimo de diclorometano y después se vierte sobre una mezcla de pentano y de éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen un polvo blanco impuro que debe ser purificado sobre sílice con un gradiente de diclorometano 100% a diclorometano-metanol (90-10).

25 Se obtienen 390 mg del producto deseado.

30 **CCM:** Rf=0,27 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1).

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,37 (s, 9H, tBu); 1,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 1,90 a 2,05 (m, 5H, CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,75 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,02 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,15 y 3,77 (2m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,5 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 4,17 (m, 3H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,08 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph); 6,4 y 7,35 (2d, 2H, naftiridina); 6,12 (m, 1H, NH); 7,2 a 7,35 (m, 5H, fenil); 10,05 (m, 1H, OH ácido).

35 **SM:** 602 (MH+); 600 (MH-)

Ejemplo 16Síntesis de la 2-metil-5-ciclopropil-4,6-dihidroxi-pirimidina :

40 Un frasco de un solo cuello que contiene 80 ml de etanol se enfría a 0°C con un baño de hielo, se adicionan 4,5 g (66,4 mmoles) de etilato de sodio y 4 g (33,2 mmoles) de clorhidrato de ciclopropilcarbamidina. La mezcla de reacción se deja retornar a temperatura ambiente, y luego se añade por goteo 5,7 ml (33,2 mmoles) de metilmalonato de éster de dietilo. La agitación de mantiene a temperatura ambiente durante una noche. El etanol se condensa después a presión reducida (2 kPa). El producto bruto obtenido se disuelve en un mínimo de agua (alrededor de 40 ml), y luego se acidifica a 0°C con ácido acético puro hasta un pH comprendido entre 4 y 5. El precipitado blanco formado se filtra, se enjuaga sucesivamente con agua, éter etílico y pentano. Posteriormente el polvo blanco obtenido se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a presión reducida (0,2 kPa). Se obtienen 3 g del producto deseado. **CCM:** Rf=0,36 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol 90-10).

50 **SM:** (MH+)=167, (MH-)=165

**1H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)** : δ 0,95 (m, 4H, ciclopropil); 1,67 (s, 3H, N=C-CH<sub>3</sub>); 1,83 (m, 1H, ciclopropil).

Síntesis de la 2-ciclopropil-4,6-dicloro-5-metil-pirimidina :

55 Una mezcla de 3,68 g (22 mmoles) de 2-ciclopropil-5-metil-4,6-dihidroxi-pirimidina y 20 ml de oxicluro de fósforo, se somete a reflujo durante 1 hora y 30 minutos. Después de retornar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte lentamente sobre una mezcla de hielo, agua y carbonato de sodio sólido. Esta fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava varias veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta neutralización total del ácido y luego se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 4,26 g (Rdt=95%) del producto deseado.

60 **CCM:** Rf=0,56 (gel de sílice, eluyente : ciclohexano-acetato de etilo 98-2)

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,07 a 1,2 (m, 4H, ciclopropil); 2,18 (m, 1H, ciclopropil); 2,42 (s, 3H, N=C-CH<sub>3</sub>);

**SM:** (MH+)=204.

Síntesis de la 2-[1-(2-ciclopropil-6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-[1,8]naftiridina :

En un frasco de un solo cuello que contiene 1,5 g (7,39 mmoles) de 2-ciclopropil-4,6-dicloro-5-metil-pirimidina y 1,58 g (7,39 mmoles) de 2-piperidin-4-il-[1,8]naftiridina, se añaden 20 ml de dimetilacetamida y 3,36 ml (19,2 mmoles) de diisopropiletilamina. Esta mezcla se calienta a 100°C durante una noche. Al día siguiente se añaden 0,2 equivalentes de naftiridina y se calienta 6 horas más. Luego la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente antes de la concentración hasta la sequedad. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y de una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y después el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano-acetato de etilo (50-50) a acetato de etilo 100%. Se obtienen 1,45 g del producto deseado. **CCM:** Rf=0,28 [gel de sílice, eluyente heptano-acetato de etilo (50-50)].

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 0,98 y 1,09 (2m,4H, ciclopropil); 2,1 (m, 1H, ciclopropil); 2,15 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,05 y 4,0 (2m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,23 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); [(7,05; 8,2; 9,13), 3m, 5H, naftiridina].

**SM:** 380(MH+).

Síntesis de 2-benciloxicarbonilamino-3-[2-ciclopropil-5-metil-6-(4-[1,8]naftiridin-2-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo

Una mezcla de 1,4 g (3,68 mmoles) de 2-[1-(2-terc-butil-6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-[1,8]naftiridina y de 1,3 g (4,42 mmoles) de 3-amino-2-benciloxicarbonilamino propionato de terc-butilo, en presencia de 1,68 g (11 mmoles) de fluoruro de cesio, de 230 mg (0,37 mmoles) y de (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil en 20 ml de dioxano se somete a reflujo. En caliente se añaden 200 mg (0,19 mmoles) de tris-dibencilideno-acetona)dipaladio(o) disuelto en 5 ml de dioxane, y luego se deja a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfría a continuación a temperatura ambiente, y se concentra a presión reducida (2 kPa) y después se recoge en una mezcla de agua, acetato de etilo y de una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se sometió a cromatografía sobre alúmina y después sobre sílice con un gradiente diclorometano-acetato de etilo (95-5) a (70-30). Se obtienen 1,5 g del producto deseado.

**CCM:** Rf=0,17 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-acetato de etilo (70-30))

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 0,82 y 1,05 (2m, 4H, ciclopropil); 1,45 (s, 9H, tBu); 1,93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,97 (m, 1H, ciclopropil); 2,07 a 2,25 (m,4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,0 y 3,73 (2m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,15 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,73 a 4,0 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,36 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,65 y 8,87 (2m, 2H, NH); 5,12 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph); 7,33 (m, 5H, fenil); [(7,47; 8,15; 9,1), (3m, 5H, naftiridina)].

**SM:** 638(MH+), 448 (MH-CBZ-tBu)

Síntesis de 2-benciloxicarbonilamino-3- [2-ciclopropil-5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo

A 1,4 g (2,19 mmoles) de 2-benciloxicarbonilamino-3- [2-ciclopropil-5-metil-6-(4-[1,8]naftiridin-2-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo disuelto en 60 ml de etanol, se añaden 100 mg de óxido de platino (IV). La mezcla reacción se purga al vacío y se remata con un globo que contiene hidrógeno. Se deja bajo agitación y a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtra a continuación sobre carcel y se concentra hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice con un gradiente de diclorometano-metanol (98-2). Se obtienen 1,23 g del producto deseado.

**CCM:** Rf=0,10 [gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol 98-2] **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 0,82 y 1,05 (2m, 4H, ciclopropil); 1,45 (s, 9H, tBu); 1,68 (m, 1H, ciclopropil); 1,75 a 2,0 (m, 9H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,6 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,72 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,9 y 3,65 (2m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,75 a 4,0 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,36 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); [(4,6; 4,75; 6,87), 3m, 3H, NH); 5,1 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph); 6,42 y 7,12 (2d, 2H, naftiridina); 7,33 (m, 5H, fenil)].

**SM:** 642 (MH+).

Ejemplo 17

Ácido 2-benciloxicarbonilamino-3- [2-ciclopropil-5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-propiónico (bistrifluoroacetato)

Una mezcla de 300 mg (0,47 mmoles) de 2-benciloxicarbonilamino-3- [2-ciclopropil-5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo disuelto en 5 ml de diclorometano y de 2 ml de ácido trifluoroacético se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se adiciona tolueno y la mezcla se evapora hasta la sequedad. El residuo se disuelve en un mínimo de diclorometano y después se vierte sobre una mezcla de pentano y de éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen un polvo blanco impuro que debe ser purificado sobre sílice con un gradiente de diclorometano 100% a diclorometano-metanol (90-10).

Se obtienen 320 mg del producto deseado.

**CCM:** Rf=0,16 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1).

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,05 (m, 4H, ciclopropil); 1,95 (m, 9H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,3 (m, 1H, ciclopropil); 2,77 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,85 a 3,2 y 3,95 (3m, 7H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 3,5 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 4,25 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,1 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph); 6,07 (m, 1H, NH); 6,35 (d, 1H, naftiridina); 7,2 a 7,4 (m, 6H, naftiridina y fenil); 10,3 (m, 1H, OH ácido).

**SM:** 586 (MH+); 584 [MH-].

#### Ejemplo 18

#### 10 Síntesis de la 2-metoxi-4,6-dihidroxi-5-metil-pirimidina.

A una solución de 10 g (58 mmoles) de sulfato de metoxiformamidina en 100 ml de etanol enfriado a 0°C se añaden 13,8 g (200 mmoles) de etilato de sodio y la mezcla se agita durante 15 minutos; se adiciona entonces una solución de 9 ml (52 mmoles) de metil malonato de dietilo en 50 ml de etanol y se agita una noche a temperatura ambiente. La mezcla reacciona se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se recogió con 100 ml de una solución saturada en cloruro de sodio y se extrajo con 800 y 200 ml de n-butanol. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 5,9 g del producto deseado en forma de un sólido blanco.

**1H-RMN (CD<sub>3</sub>OD)** : δ 1,85 ppm(s, 3H, C-CH<sub>3</sub>) ; 3,95 (s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>).

**SM:** 157 (MH+); 155 (M-H-).

#### Síntesis de la 4,6-dicloro-2-metoxi 5-metil-pirimidina.

Un mezcla de 0,9 g (5,77 mmoles) de 2-metoxi-4,6-dihidroxi-5-metil-pirimidina en 30 ml de oxocloruro de fósforo se somete a reflujo durante 2 horas. Después de retornar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de hielo y de agua y después se añadió lentamente bicarbonato de sodio hasta pH básico. El acetato de etilo se extrae, se seca sobre sulfato de magnesio y se se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 0,43 g (Rdt=38%) de un aceite marrón.

**CCM:** Rf=0,5 (gel de sílice, eluyente: heptano-acetato de etilo 80-20).

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 2,68 ppm(s, 3H, C-CH<sub>3</sub>) ; 3,94(s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>).

**SM:** 193,195 (MH+).

#### Síntesis de 2-[1-(6-cloro-2-metoxi-5-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-[1,8]naftiridina :

En un frasco de un solo cuello que contiene 0,48 g (2,2 mmoles) de 4-(1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidina se añaden 30 ml de dimetilacetamida, 0,4 g de 4,6-dicloro-2-metoxi-5-metil-pirimidina (2 mmoles) y 3 ml de diisopropiletilamina. Esta mezcla se calienta a 120°C durante 4 horas y después se concentra hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo obtenido se recoge en una mezcla de agua, de acetato de etilo y de una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y después el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano- acetato de etilo de 100-0 a 0-100. Se obtienen 460 mg del producto deseado en forma de un sólido amarillo.

**CCM:** Rf=0,28 [gel de sílice, eluyente : acetato de etilo (100%)]

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 2,17ppm (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>) ; 2,25 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>) ; 3,11 y 4,06 (dt etdl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 3,23 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 3,96 (s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>) ; 7,47 y 8,17 (2d, 2H, C-CH=CH-C(CH)=N) ; 7,48 (dd, 1H N-CH=CH-CH=C) ; 8,19 (dd, 1H, N-CH=CH-CH=C) ; 9,12 (dd, 1H N-CH=CH-CH=C).

**SM:** 370,372 (MH+).

#### Síntesis de 2-benciloxycarbonilamino-3-[2-metoxi-5-metil-6-(4-[1,8]naftiridin-2-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo

Una mezcla de 460 mg (1,25 mmoles) 2-[1-(6-cloro-2-metoxi-5-metil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-[1,8]naftiridina, 405 mg (1,37 mmoles) de 3-amino-2-benciloxycarbonilamino propionato de tert-butilo, 250 mg (1,65 mmoles) de fluoruro de cesio, 57 mg (0,062 mmol) de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), y 40 mg (0,062 mmol) de 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftil se calienta a reflujo en 50 ml de dioxano durante 2 horas. La mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa) y el residuo se recoge por el acetato de etilo, agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se sometió a cromatografía sobre alúmina eluyendo con un gradiente de heptano - acetato de etilo de 100-0 a 0-100. Se obtienen 300 mg del producto deseado en forma de sólido amorfo amarillo.

**CCM:** Rf=0,27 (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo).

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,48ppm (s, 1H, tBu); 1,91 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>) ; 2,10 a 2,26 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 3,01 y 3,79 (tl y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,17 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 3,85 y 3,97 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 3,91 (s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>) ; 4,45 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,12 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 7,35 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph) ; 7,48 y 8,16 (2d, 2H, C-CH=CH-C(CH)=N) ; 7,48 (dd, 1H, N-CH=CH-CH=C) ; 8,19 (dd, 1H N-CH=CH-CH=C) ; 9,11 (dd, 1H N-CH=CH-CH=C) ; 4,89 y 6,21 (tl y dl H móviles).

**SM:** 628 (MH+); 438 (MH- COOCH<sub>2</sub>Ph+).

Síntesis de 2-benciloxycarbonilamino-3-[2-metoxi-5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo

Una mezcla de 300 mg (0,477 mmol) de -2-benciloxycarbonilamino-3-[2-metoxi-5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo y 30 mg de óxido de platino se agita en 30 ml de etanol durante 1 hora a presión atmosférica de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra sobre clarcel y luego se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 170 mg del producto amina en forma de un aceite naranja.

Esta amina se hace reaccionar con 120 mg de benciloxycarbonilo-succinimida en 40 ml de dimetoxietano durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se recoge con acetato de etilo, agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano - acetato de etilo de 100-0 a 0-100. Se obtienen 200 mg (Rdt=93%; 67% para las dos etapas) del producto deseado como un aceite amarillo.

**CCM:** Rf=0,18 (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo).

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,46 ppm (s, 1H, tBu); 1,77 y 1,97 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH y CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 1,90 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>); 2,61 (tt, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 2,71 (tl, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,91 y 3,72 (tl y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,84 y 3,95 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 3,89 (s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>); 4,43 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,11 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 6,41 y 7,12 (2d, 2H, C=CH=CH=C); 7,36 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,77; 4,85 y 6,21 (m; tl y dl H móviles).

**SM:** 632 (MH+); 442 (MH- COOCH<sub>2</sub>Ph+).

Síntesis del ácido 2-benciloxycarbonilamino-3-[2-metoxi-5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propiónico bis(trifluoroacetato)

200 mg (0,317 mmol) de 2-benciloxycarbonilamino-3-[2-metoxi-5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo se agitan en 10 ml de diclorometano con 2 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O-AcOH 90-10-1-1). Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano y después se vierte en éter diisopropílico. Se obtienen 170 mg del producto deseado en forma de un sólido beige.

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

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,72 y 2,05 ppm (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH y CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 1,93 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>); 2,77 (tl, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,96 (tl, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 3,20 y 3,83 (tl y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,96 (s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>); 4,01 (m enmascarado, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,44 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,09 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 6,41 y 7,36 (2d, 2H, C=CH=CH=C); 7,31 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph); 6,49; 8,17 y 9,60 (dl; ml y sl H móviles).

**SM:** 576(MH+); 442(MH-COOCH<sub>2</sub>Ph+); 574(MH-); 466(574-OCH<sub>2</sub>Ph-); 1150(2M-).

Ejemplo 19

Síntesis de la 2,5-dimetoxi-4,6-dihidroxi-pirimidina.

A una solución de 9 g (52 mmoles) de sulfato de metoxiformamida en 100 ml de etanol enfriada a 0°C se añaden 9,7 g (180 mmoles) de metilato de sodio y la mezcla se agita durante 15 minutos; se adiciona entonces una solución de 6,5 ml (46,8 mmoles) de metoxi malonato de metilo en 50 ml de etanol y se agita una noche a temperatura ambiente. La mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se recogió con 100 ml de una solución saturada en cloruro de sodio y se extrajo con 800 y 200 ml de n-butanol. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 7 g del producto deseado en forma de un sólido blanco.

**1H-RMN (CD<sub>3</sub>OD):** δ 3,59 ppm(s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>); 3,91 (s, 3H,C-OCH<sub>3</sub>), 4,90 (m H móviles).

**SM:** 173 (MH+); 171 (M-H-).

Síntesis de la 4,6-dicloro-2,5-dimetoxi-pirimidina.

Una mezcla de 1,7 g (10 mmoles) de 2,5-dimetoxi-4,6-dihidroxi -pirimidina en 30 ml de oxiclورو de fósforo se somete a reflujo durante 5 horas. Después de retornar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de hielo y de agua y después se añadió lentamente bicarbonato de sodio hasta pH básico. Se extrae con butanol, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 0,50 g de un aceite marrón.

**CCM:** Rf=0,5 (gel de sílice, eluyente: heptano-acetato de etilo 80-20).

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 3,90 ppm(s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>); 4,01(s, 3H,C-OCH<sub>3</sub>).

Síntesis de 2-[1-(6-cloro-2,5-dimetoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-[1,8]naftiridina :

En un frasco de un solo cuello que contiene 1,3 g (7,8 mmoles) de 4-(1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidina se añadió 40 ml de dimetilacetamida, 1,25 g de 4,6-dicloro-2,5-dimetoxi-pirimidina (5,6 mmoles) y 5 ml de diisopropiletilamina. Esta mezcla se calienta a 120°C durante 5 horas y después se concentra hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo obtenido se recoge en una mezcla de agua, de acetato de etilo y de una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y después el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano- acetato de etilo de 100-0 a 0-100. Se obtienen 1,2 g del producto deseado en forma de un sólido amarillo.

**CCM:** Rf=0,12 [gel de sílice, eluyente : acetato de etilo (100%)]  
**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 2,10 a 2,20ppm (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 3,13 y 4,87 (dt y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,30 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 3,72 y 3,91 (2s, 6H, C-OCH<sub>3</sub>); 7,47 y 8,19 (2d, 2H, C-CH=CH-C(CH)=N); 7,50 (dd, 1H N-CH=CH-CH=C); 8,22 (dd, 1H, N-CH=CH-CH=C); 9,12 (dd, 1H, N-CH=CH-CH=C).  
**SM:** 386,388 (MH+).

#### 15 Síntesis de 2-benciloxicarbonilamino-3-[2,5-dimetoxi-6-(4-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo

Una mezcla de 1,2 g (3,1 mmoles) 2-[1-(6-cloro-2,5-dimetoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-[1,8]naftiridina, de 1,3 g (4,40 mmoles) de 3-amino-2-benciloxicarbonilamino propionato de tert-butilo, de 750 mg (4,95 moles) de fluoruro de cesio, de 200 mg (0,217 mmol) de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), y de 120 mg (0,186 mmol) de 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binafil se calienta a reflujo en 150 ml de dioxano durante 6 horas. La mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa) y el residuo se recoge por el acetato de etilo, agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se sometió a cromatografía una primera vez sobre alúmina eluyendo con acetato de etilo-éter etílico 50-50 y luego una segunda vez sobre sílice con un gradiente de heptano-acetato de etilo de 100-0 a 0-100. Se obtienen 900 mg del producto deseado en forma de sólido amorfo amarillo.

**CCM:** Rf=0,35 (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo).  
**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,48ppm (s, 1H, tBu); 2,12 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 3,01 y 4,60 (tl y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,21 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 3,57 y 3,88 (2s, 6H, C-OCH<sub>3</sub>); 3,85 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,41 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 7,35 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph); 7,48 y 8,16 (2d, 2H, C-CH=CH-C(CH)=N); 7,48 (dd, 1H, N-CH=CH-CH=C); 8,19 (dd, 1H N-CH=CH-CH=C); 9,11 (dd, 1H N-CH=CH-CH=C); 5,37 y 6,29 (tl y dl H móviles).  
**SM:** 644 (MH+); 454 (MH- COOCH<sub>2</sub>Ph+).

#### 35 Síntesis de 2-benciloxicarbonilamino-3-[2,5-dimetoxi-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo

Una mezcla de 85 mg (1,32mmoles) de 2-benciloxicarbonilamino-3-[2,5-dimetoxi-6-(4-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo y de 30 mg de óxido de platino se agita en 50 ml de etanol durante 2 horas a presión atmosférica de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra sobre clarcel y luego se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice con un gradiente de heptano-acetato de etilo-metanol de 100-0-0 a 0-100-0 y después 0-95-5. Se obtienen 300 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco.

**CCM:** Rf=0,16 (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo).  
**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,46 ppm (s, 1H, tBu); 1,79 y 1,97 (dt y m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH y CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 2,72 (tl, 3H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,92 y 4,57 (tl y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,56 y 3,87 (2s, 6H, C-OCH<sub>3</sub>); 3,85 (m enmascarado, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,41 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 6,37 y 7,16 (2d, 2H, C=CH=CH=C); 7,35 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph); 5,33 y 6,28 (tl y dl H móviles).  
**SM:** 648 (MH+); 458 (MH- COOCH<sub>2</sub>Ph+).

#### 50 Ejemplo 20

#### Síntesis del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-[2,5-dimetoxi-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propiónico, bis(trifluoroacetato).

350 mg (0,54 mmol) de 2-benciloxicarbonilamino-3-[2,5-dimetoxi-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo se agitan en 10 ml de diclorometano con 2 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O-AcOH 90-10-1-1). Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de elución de cloruro de metileno-metanol de 100-0 a 90-10. Se obtienen 360 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco.

**CCM:** Rf=0,50 (gel de sílice, eluyente: cloruro de metileno-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1).  
**1H-RMN (CD<sub>3</sub>OD)** : δ 1,79 y 1,96ppm (q y m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH et CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 2,82 (tl, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,91 (t1, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 3,50 y 4,58 (tl y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,50 (tl, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,67 y 3,87 enmascarado, 2H NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 3,52 y 3,85 (2s, 6H, C-OCH<sub>3</sub>); 4,39 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,07 (ql, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 6,62 y 7,58 (2d, 2H, C=CH=CH=C); 7,31 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph).

**SM:** 592 (MH+); 458 (MH-COOCH<sub>2</sub>Ph+); 590 (MH-); 482 (590-OCH<sub>2</sub>Ph-); 1182 (2M-).

### Ejemplo 21

#### 5 Síntesis de 4-cloro-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidina-5-carbaldehído :

10 En un frasco de un solo cuello que contiene 3,9 g (17 mmoles) de 7-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina, se añadió 80 ml dimetilacetamida, 3,9 g (22 mmoles) de 4,6-dicloro-5-formil-pirimidina [preparada de acuerdo con Liebig's Annalen der Chemie (1972) 766 73-88] y 8 ml de diisopropiletilamina. Esta mezcla se calienta a 120°C durante 3 horas y después se concentra hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo obtenido se recoge en una mezcla de agua, de acetato de etilo y de una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y después el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El producto bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno y acetato de etilo (100-0 a 0-100).

15

Se obtienen 2,3 g del producto deseado en forma de un polvo amarillo.

20 **CCM** : Rf=0,25 [gel de sílice, eluyente : acetato de etilo (100%)] **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,79 a 2,06 (m, 6H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,72 (t, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,81 (tl, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>), 3,26 y 4,21 (tl y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,43 (s1, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 6,38 y 7,12 (2d, 2H, CH=CH naftiridina); 8,35 (s, 1H, N=CH-N); 10,34 (s, 1H, C-CH=O).

**SM:** 358-360(MH+)

#### 25 Síntesis de 2-benciloxycarbonilamino-3-{5-formil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butil.

25

30 Una mezcla de 180 mg (0,5 mmol) de 4-cloro-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidina-5-carbaldehído, 150mg (0,5 mmol) de 3-amino-2-benciloxycarbonilamino propionato de tert-butilo, 117 mg (0,77 mmol) de fluoruro de cesio, 23 mg (0,025 mmol) de tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0), y 32 mg (0,51 mmol) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil se calienta a reflujo en 30 ml de dimetoxietano durante 2 horas. Se enfría y después se añade de nuevo 23 mg (0,025 mmol) de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa) y el residuo se recoge por el acetato de etilo, agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo-cloruro de metileno-metanol 50-45-5. Se obtienen 120 mg del producto deseado en forma de sólido amorfo blanco.

35

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

40 **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,50 (s, 9H, tBu); 1,80 a 2,12 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH y CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 2,72 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,87 (tl, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 3,30 y 4,29 (ql y tl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,92 y 4,03 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,47 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 6,37 y 7,19 (2d, 2H, CH=CHnaftiridina); 7,36 (m, 5H, Ph); 8,35 (s, 1H, N=CH-N); 9,77 (s, 1H, C-CH=O); 6,17 y 9,16 (dl y tl, 2H, NH). **SM:** 616 (MH+); 560 (MH-tBu+); 426 (MH-COOCH<sub>2</sub>Ph+).

40

#### 45 Síntesis del ácido 2-benciloxycarbonilamino-3-{5-formil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico bis(trifluoroacetato).

45

50 120 mg (0,195 mmol) de 2-benciloxycarbonilamino-3-{5-formil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butilo se agitan en 10 ml de diclorometano con 1 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 24 horas. Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano con un poco de metanol y después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 60 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco.

50

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

**SM:** 560 (MH+); 426 (MH-COOCH<sub>2</sub>Ph+); 558- (M-H-); 450- (558-OCH<sub>2</sub>Ph-); 1117- (2M-H-).

### 55 Ejemplo 22

#### 60 Síntesis de 2-benciloxycarbonilamino-3-{5-hidroximetil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butilo

60 340 mg (0,55 mmol) de 2-benciloxycarbonilamino-3-{5-formil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butilo se agitan en 50 ml de metanol con 350 mg (9,2 mmoles) de borohidruro de sodio a temperatura ambiente durante 2 horas. Seguidamente se añaden 100 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se evapora la mezcla de reacción hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo obtenido se recoge en una mezcla de agua y de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y luego el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El producto bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un

65

gradiente de cloruro de metileno y acetato de etilo (100-0 a 0-100). Se obtienen 160 mg del producto deseado en forma de un aceite amarillo.

**SM:** 618 (MH+); 616- (M-H-); 508- (616-OCH<sub>2</sub>Ph-)

5 **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,48 (s, 9H, tBu); 1,80 a 2,05 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH y CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 2,72 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,87 (tl, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 2,99 y 3,81 (tl y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,90 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,44 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 6,40 y 7,14 (2d, 2H, CH=CH naftiridina); 7,32 (m, 5H, Ph); 8,27 (s, 1H, N=CH-N); 5,98 y 6,18 (m y dl, 2H, NH).

10 Síntesis del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-{5-hidroximetil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico, bis(trifluoroacetato).

15 150 mg (0,24 mmol) de 2-benciloxicarbonilamino-3-{5-hidroximetil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butilo se agita en 15 ml de diclorometano con 0,8 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 24 horas. Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano y después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 100 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco.

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

**SM:** 562 (MH+); 560- (M-H-); 452- (560-OCH<sub>2</sub>Ph-); 1121- (2M-H-).

20 Ejemplo 23

Procediendo como se describe en los ejemplos precedentes, por medio de la 5-amino-4,6-dicloro-pirimidina y de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, se prepara el 2-benciloxicarbonilamino-3-{5-pirrol-1-il-6-[4-(5,6,7,8-tetra-hidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butilo

25 **CCM:** Rf=0,7 (gel de sílice, eluyente : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 90:10)

**SM** : 653 (MH+); 463 (MH-(tBu y CO-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)+ y después ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-{5-pirrol-1-il-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico

**CCM** : Rf=0,5 (gel de sílice, eluyente : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 90:10)

**SM:** 597 (MH+); 463 (MH-(CO-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)+

30 **1H-RMN (MeOD)** : δ de 1,60 a 2,00 (3m, 6H, H<sub>2</sub>, H<sub>7</sub> y H<sub>7'</sub>); de 2,70 a 2,85(m, 3H, H<sub>6</sub> y H<sub>3</sub>); 3,5(m, 2H, H<sub>1</sub>); 3,62 y 3,92(2m, 2H, H<sub>12</sub>); 4,35(m, 1H, H<sub>13</sub>); 5,10(m, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,32(m, 2H, H<sub>11</sub>); 6,55(d, 1H, H<sub>5</sub>); 6,67(m, 2H, H<sub>10</sub>); de 7,25 a 7,40(m, 5H, -O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,55(d, 1H, H<sub>4</sub>); 8,12(m, 1H, H<sub>9</sub>)

35 Ejemplos 24 a 37

Modo de operación general de preparación de las aminas

**Etapa a)**

40 Se agitan 10 minutos a TA 75 mg (0,35 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio en 6 ml de tetrahydrofurano. Luego se añade un mezcla de 100 mg (0,208 mmoles) de 2-amino-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butilo y 0,228 mmoles de aldehído en solución en 3 ml de tetrahydrofurano. Para ciertos aldehídos cuya reacción es más lenta, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, o se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se extrae a continuación con acetato de etilo después de lavar con una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de magnesio antes de concentrarse hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía después sobre gel de sílice con el siguiente eluyente: acetato de etilo-diclorometano/metanol (90/10) 50-50. Se obtienen una masa m<sub>y</sub> del producto deseado.

50 **CCM:** Rf (eluyente: diclorometano-metanol (90/10)- acetato de etilo 50-50).

**Etapa b)**

55 Una masa m<sub>y</sub> de 3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-2-alquilamino-propionato de terc-butilo Se agita en 5 ml de diclorometano con 850 µl de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O-AcOH 90-10-1-1). Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se disuelve en un mínimo de diclorometano y después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen una masa m<sub>z</sub> del ácido deseado.

60 **CCM:** Rf (eluyente: diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1).

Ejemplo 24

**Etapa a)**

65

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

5 Se agitan 10 minutos a TA 75 mg (0,35 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio en 6 ml de tetrahidrofurano. Luego se añade un mezcla de 100 mg (0,208 mmoles) de 2-amino-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butilo y 0,228 mmoles de 2-etil-butiraldehído en solución en 3 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas 30. Luego, se extrae con acetato de etilo después de lavar con una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de magnesio antes de concentrarse hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía después sobre gel de sílice con el siguiente eluyente: acetato de etilo-diclorometano/metanol(80/20) 50-50. Se obtiene una masa  $m_y$  del producto deseado.

**CCM:** Rf=0,27 (eluyente : diclorometano-metanol(80/20)-acetato de etilo 50-50).

15 **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  0,9 (t, 6H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 1,2 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 1,47 (s, 9H, tBu) ; 1,7 (m, 1H, ((CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>), 1,85 y 2,05 (2m, 6H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH) ; 2,4 y 2,53 (m, 3H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-NH) ; 2,6 y 2,75 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 2,96 y 3,56 (2m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 3,32 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH) ; 3,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH) ; 3,7 y 3,9 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH) ; 5,42 (t, 1H, NH móvil) ; 6,43 y 7,17 (2d, 2H, CH=CH naftiridina) ; 8,32 (s, 1H, N=CH-N).

**SM:** 566(MH<sup>+</sup>), 510(MH-tBu).

20 **Etap a b)**Síntesis del ácido 2-(2-etil-butilamino)-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico, Bis(trifluoroacetato)

25 80 mg (0,141 mmoles) de 3-[[5-etil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-(4-metoxi-benzoil)alaninato de (1,1-dimetiletilo) se agitan en 5 ml de diclorometano con 400  $\mu$ l de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 9 horas.

30 Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano y después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 90 mg del producto deseado.

**CCM:** Rf=0,50 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 70-30-6-3).

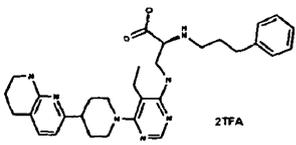
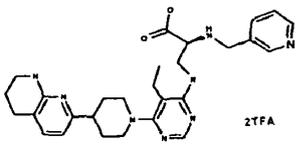
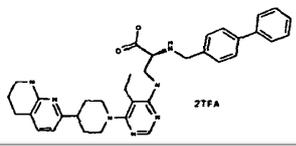
35 **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  0,9 (t, 6H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 1,2 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 1,8 (m, 1H, ((CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>), 1,85 y 2,1 (2m, 6H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH) ; 2,56 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 2,78 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH) ; 2,9 y 3,1 (m, 3H, (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-NH, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 3,28 y 3,9 (2m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 3,53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH) ; 4,25 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH) ; 6,4 y 7,38 (2d, 2H, CH=CH naftiridina) ; 8,33 (s, 1H, N=CH-N) ; 10,05 (m, 1H, COOH móvil).

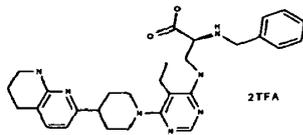
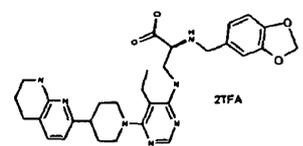
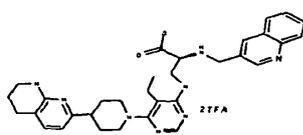
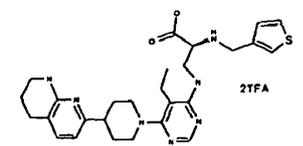
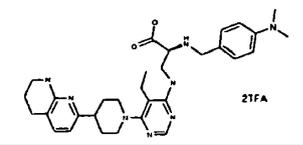
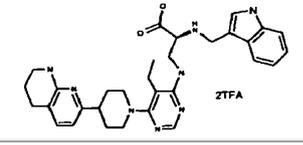
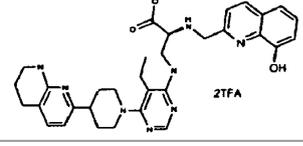
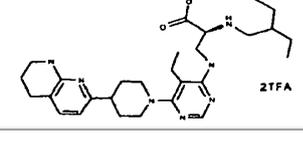
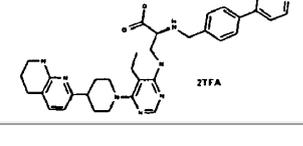
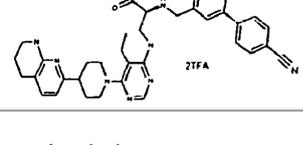
**SM:** 510(MH<sup>+</sup>).

40  $M_x$  : masa del aldehído introducido

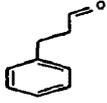
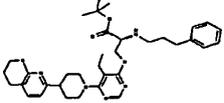
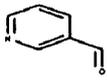
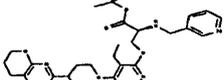
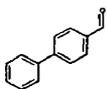
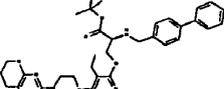
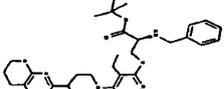
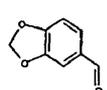
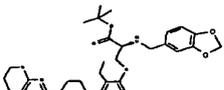
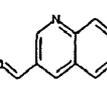
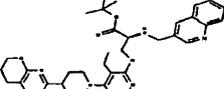
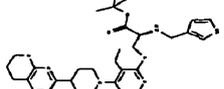
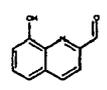
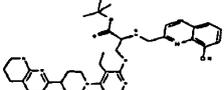
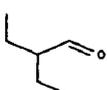
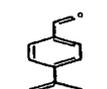
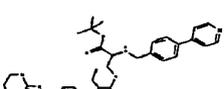
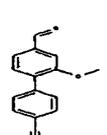
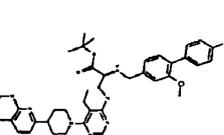
$M_y$  : masa del éster obtenido.

$M_z$  : masa del ácido obtenido.

Ejemplo	Ácido obtenido	FW (Base libre)	FW (Base libre + 2 TFA)	Mz (mg)
25		543,72	771,72	90
26		516,65	744,65	25
27		591,76	819,76	30
28		571,77	799,77	35

Ejemplo	Ácido obtenido	FW (Base libre)	FW (Base libre + 2 TFA)	Mz (mg)
				
29		559,67	787,67	46
30		566,71	794,71	34
31		521,69	749,69	14
32		558,73	786,73	38
33		554,70	782,70	13
34		582,71	810,71	14
35		509,70	737,70	90
36		592,75	820,75	10
37		646,80	876,80	40

Los productos obtenidos más abajo se prepararon a partir de las materias primas siguientes:

Ejemplo	Aldehído	FW	Mx (mg)	Producto deseado	FW	M <sub>y</sub> (mg)	Rdt
25		138,18	28		599,83	100	94
26		107,11	25		572,76	37	31
27		182,22	42		647,87	20	15
28		106,12	24		571,77	36	30
29		150,13	34		615,78	40	31
30		157,17	36		622,82	79	61
31		112,15	26		577,8	26	21
34		173,17	40		638,82	30	23
35		100,16	22		565,81	89	38
36		183,21	42		648,86	32	24
37		237,26	54		702,91	42	29

Ejemplo 38

Síntesis de 3-[5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-(1,8)naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-2-(4-metoxi benzoil)-propionato de terc-butilo

5 A un mezcla de 109 mg (0,233 mmoles) de 2-amino-3-{5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butilo en solución en 6 ml de diclorometano y 650 µl de piridina, se adicionan 40 mg (0,233 mmoles) de cloruro de 4-metoxi-benzoilo en solución en 3 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa) y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente siguiente: acetato de etilo-diclorometano 50-50, acetato de etilo-diclorometano/metanol (95/5) 50-50 y después se termina con acetato de etilo-diclorometano/metanol (9/1) 50-50. Se obtienen 98 mg del producto deseado.

10 **CCM:** Rf=0,62 (gel de sílice, eluyente: diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2)  
**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,54ppm (s, 9H, tBu); 1,20 (t, 3H, CCH<sub>3</sub>) ; 1,78 a 2,05(m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,66 (tt, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 2,72 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,92 y 3,68 (ql y m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,86 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,97 (t, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,78 (q, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,17 (t, 1H, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH) ; 6,41 y 7,13 (2d, 2H, H naftiridina); 6,92 y 7,79 (2d, 4H, H benzoil); 8,32ppm (s, 1H, N=CH-N); 8,23 (H móvil).  
**SM:** 602 (MH+); 412 (MH-COOCH<sub>2</sub>Ph+).

20 Síntesis del ácido 3-[5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-(1,8)naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-2-(4-metoxi benzoil)-propiónico, bis(trifluoroacetato)

25 20 mg (0,033 mmol) de 3-[5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-(1,8)naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-2-(4-metoxi benzoil)-propionato de terc-butilo se agitan en 2 ml de diclorometano con 0,3 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 3 horas. Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano y después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 20 mg del producto deseado en forma de un sólido beige.

30 **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,77 a 2,15 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,37 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>) ; 2,77 (tl, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,99 (tl, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 3,22 y 3,97 (tl y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,91 y 4,14 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,82 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 6,89 y 7,82 (2d, 2H, H naftiridina); 7,19 y 7,38 (2d, 4H, Hbenzoil); 8,25ppm (s, 1H, N=CH-N); 6,39; 7,72; 8,09 y 9,61 H móviles.  
**SM:** 546 (MH+)

Ejemplos 39 a 51

35 Mode de operación general de preparación de las amidas

**Etap a)**

40 A 112,5 mg (0,23 mmoles) de 2-amino-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butilo en solución en 6 ml de diclorometano se añadió 650 µl de piridina, después de agitar durante 15 minutos a TA, se adicionan 0,23 mmoles (masa m<sub>x</sub>) de cloruro de ácido en solución en 3 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 a 3 horas según el cloruro de ácido utilizado. Después, el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa) y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente siguiente: acetato de etilo-diclorometano 50-50, acetato de etilo-diclorometano/metanol(95/5) 50-50 y se termina con acetato de etilo- diclorometano/metanol (90-10) 50-50. Se obtienen una masa m<sub>y</sub> del producto deseado.

45 **CCM:** Rf (eluyente: diclorometano-metanol(90/10)- acetato de etilo 50-50).

**Etap a b)**

50 Una masa m<sub>y</sub> de terc-butilo ester de la etapa a) en 5 ml de diclorometano se agita con 850 µl de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O-AcOH 90-10-1-1). Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano y después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtiene una masa m<sub>z</sub> de bis trifluoro acetato del ácido deseado.

55 **CCM:** Rf (eluyente: diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1)

Ejemplo 39

60 **Etap a)**

Síntesis de 3-[5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-(1,8)naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-2-(4-metoxi benzoil)-propionato de terc-butilo

A una mezcla de 112,5 mg (0,233 mmoles) de 2-amino-3-[5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo en solución en 6 ml de diclorometano y 650 µl de piridina, se adicionan 40 mg (0,233 mmoles) de cloruro de 4-metoxi-bezoilo en solución en 3 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa) y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente siguiente: acetato de etilo-diclorometano 50-50, acetato de etilo-diclorometano/metanol (95/5) 50-50 y después se termina con acetato de etilo-diclorometano/metanol (9/1) 50-50. Se obtienen 98 mg del producto deseado.

**CCM:** Rf=0,62 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2)

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,13 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 1,42 (s, 9H, tBu) ; 1,73 y 1,93 (2m, 6H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,41 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,62 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,90 y 3,53 (2m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,78 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3,85 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-); 4,71 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,20 (t, 1H, NH móvil) 7,07 y 8,12 (2d, 2H, CH=CH naftiridina); 6,85 y 7,72 (2d, 4H, CH=CH fenil); 8,25 (s, 1H, N=CH-N).

**SM:** 616 (MH<sup>+</sup>), 560 (MH-tbu).

#### Etapa b)

Síntesis de 3-[5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-(1,8)naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-2-(4-metoxi bezoil)-propiónico, bis(trifluoroacetato)

90 mg (0,146 mmoles) de 3-[5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-(1,8)naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-2-(4-metoxi bezoil)-propionato de terc-butilo se agitan en 5 ml de diclorometano con 850 µl de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 7 horas.

A continuación se añade tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano y después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 85 mg del producto deseado.

**CCM:** Rf=0,27 (gel de sílice, eluyente: diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1).

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,17 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 1,82 y 2,05 (2m, 6H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,53 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,77 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,98 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,25 y 3,90 (2m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,82 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>) ; 4,20 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-) 4,85 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 6,40 y 7,75 (2m, 1H, NH móvil) 7,37 y 8,17 (2d, 2H, CH=CH naftiridina); 6,90 y 8,85(2d, 4H, CH=CH fenil); 8,32 (s, 1H, N=CH-N).

**SM** : 560(MH<sup>+</sup>).

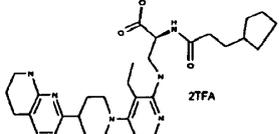
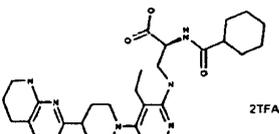
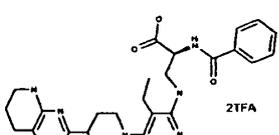
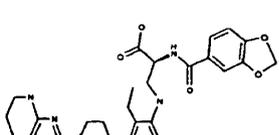
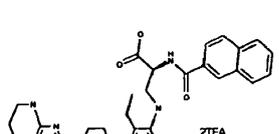
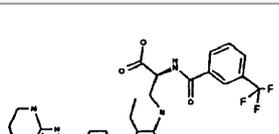
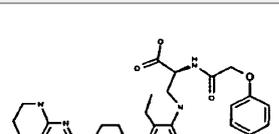
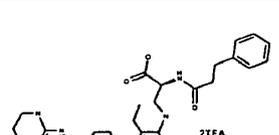
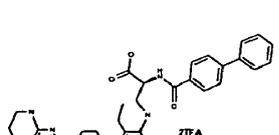
M<sub>x</sub> : masa de cloruro del ácido introducido

M<sub>y</sub> : masa del éster obtenido.

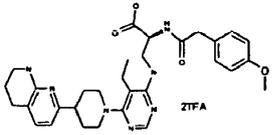
M<sub>z</sub> : masa del ácido obtenido.

Ejemplo	Ácido obtenido	FW (Base libre)	FW (Base libre + 2TFA)	Mz (mg)	SM (MH <sup>+</sup> )
39		559,67	787,67	85	560
40		555,69	783,69	50	556
41		543,67	771,67	62	544
42		549,72	777,72	70	550

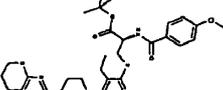
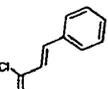
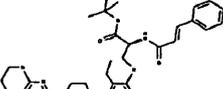
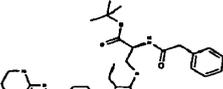
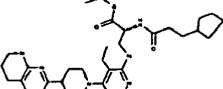
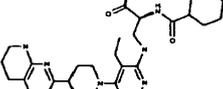
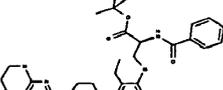
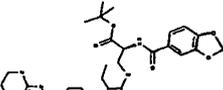
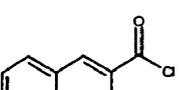
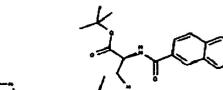
ES 2 470 375 T3

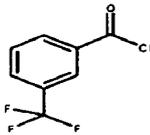
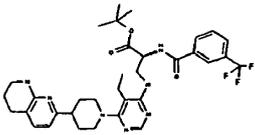
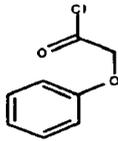
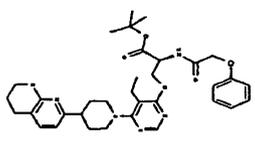
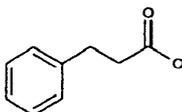
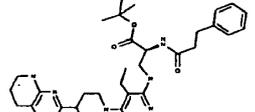
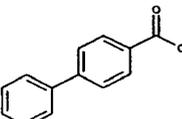
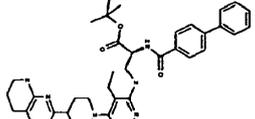
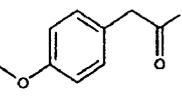
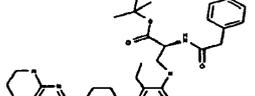
Ejemplo	Ácido obtenido	FW (Base libre)	FW (Base libre + 2TFA)	Mz (mg)	SM (MH+)
					
43		535,70	763,7	66	536
44		529,65	757,65	84	530
45		573,66	801,66	89	574
46		579,71	807,71	95	580
47		597,64	825,64	64	598
48		559,67	787,67	80	560
49		557,70	785,7	75	558
50		605,75	833,75	123	605
51		573,70	801,7	155	574

ES 2 470 375 T3

Ejemplo	Ácido obtenido	FW (Base libre)	FW (Base libre + 2TFA)	Mz (mg)	SM (MH+)
					

Los productos obtenidos más abajo se prepararon a partir de materias primas siguientes:

Ejemplo	Cloruro del ácido	mx (mg)	Éster formado	FW	M <sub>y</sub> (mg)	Rdt	SM (MH+)	Rf
39		40		615,78	98	68	616	0,53
40		30		611,79	50	46	612	
41		36,2		599,78	81	58	600	0,50
42		37,4		605,83	81	57	606	0,53
43		34,2		591,8	74	53,5	592	0,53
44		33		585,76	86	63	586	0,47
45		43		629,77	92	62,5	630	0,50
46		44,5		635,82	94	63	636	0,53
47		48,7		653,75	94	61,5	654	0,53

Ejemplo	Cloruro del ácido	mx (mg)	Éster formado	FW	M <sub>v</sub> (mg)	Rdt	SM (MH+)	Rf
								
48		40		615,78	92	64	616	0,58
49		39,4		613,81	85	59	614	0,58
50		46		661,85	63	38	662	0,20
51		36		629,81	90	57	630	0,16

Ejemplo 525 Síntesis de 3-[5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-(1,8)naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-2-[3-(2-nitrofenil)-ureido]-propionato de terc-butilo

Una mezcla de 240 mg (0,50 mmol) de 2-amino-3-[5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo y de 82 mg (0,50 mmol) de 2-nitrofenilisocianato de 15 ml de tetrahidrofurano se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa) y el residuo se recoge con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se sometió a cromatografía sobre alúmina eluyendo con un gradiente de acetato de etilo-cloruro de metileno-metanol de 50-50-0 a 50-50-10. Se obtienen 260 mg del producto deseado en forma de un sólido amarillo.

15 **CCM:** Rf=0,12 (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo-cloruro de metileno-metanol 50-47-3).

15 **<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,20 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,45 (s, 9H, tBu); 1,80 a 2,02 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,50 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,66 (t1, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 2,73 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,97 y 3,62 (tl y m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,95 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,57 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,03 (t, 1H, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 6,42 y 7,15 (2d, 2H, H naftiridina); 7,03 y 7,58 (2t, 2H, C=CH-CH=CH-CH=C); 7,43 y 9,88 (d y s, H móviles); 8,19 y 8,66 (2d, 2H, C=CH-CH=CH-CH=C); 8,36 ppm (s, 1H, N=CH-N).

20 **SM:** 646 (MH+); 590 (MH-tBu+); 644- (M-H-).

Síntesis del ácido 3-[5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-(1,8)naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-2-[3-(4-metoxi-2-aminofenil)-ureido]-propiónico, bis(trifluoroacetato)

25 110 mg (0,17 mmol) de 3-[5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-(1,8)naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-2-[3-(4-metoxi-2-nitro-fenil)-ureido]-propionato de terc-butilo y 70 mg de zinc se agitan en 5 ml de ácido acético a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O-AcOH 90-10-1-1). Se filtra sobre clarcel, se adiciona ciclohexano y se evapora la mezcla de reacción hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se recoge en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografió sobre alúmina, eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno-metanol 100-0 a 90-10.

El producto obtenido se agita en 4 ml de diclorometano con 0,5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O-AcOH 90-10-1-1). Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano con un poco de metanol y después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado se filtra.

Se obtienen 40 mg del producto deseado en forma de un sólido beige.

**CCM:** Rf=0,27 (gel de sílice, eluyente : diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2)

**SM:** 662 (MH+); 606 (MH-tBu+); 660- (M-H-);

**1H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>) :** δ 1,07 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,65 a 2,05 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,50 (enmascarado, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,77 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,87 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 3,01 y 3,55 (tl y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,72 y 3,84 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,53 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 6,68 y 7,56 (2d, 2H, H naftiridina); 7,65 a 7,00 (m, 2H, C=CH-CH=CH-CH=C); 8,12 y 8,50 (m, 2H, C=CH-CH=CH-CH=C); 8,28ppm (s, 1H, N=CH-N).

**SM:** 560 (MH+); 558- (M-H-)

## 15 Ejemplos 54 a 62

### Mode de operación general de preparación de las ureas

#### 20 Etapa a)

A 120 mg (0,207 mmoles) de 2-amino-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butilo en solución en 5 ml de tetrahidrofurano se añadió una masa m<sub>x</sub> (0,207 mmoles) de isocianato en solución en 3 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. Después, el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa) y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente siguiente: acetato de etilo 100%, acetato de etilo-diclorometano/metanol(95/5) 50-50, acetato de etilo-diclorometano/metanol(90-10) 50-50 y terminando con acetato de etilo/metanol (95-5).

Se obtienen una masa m<sub>y</sub> del producto deseado.

**CCM:** Rf (eluyente: acetato de etilo -metanol(90/10)).

#### 30 Etapa b)

Una masa m<sub>y</sub> de terc-butil éster de la etapa a) en 5 ml de diclorometano se agita con 500 µl de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O-AcOH 90-10-1-1). Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se disuelve en el mínimo de diclorometano y después se vierte en éter etílico. El precipitado se filtra. Se trata de una mezcla del producto deseado y del subproducto de ciclización. Esta mezcla se purifica sobre sílice para dar una masa m<sub>z</sub> del producto deseado.

**CCM:** Rf (eluyente: diclorometano-metanol-agua-ácido acético (90-10-1-1))

## 40 Ejemplo 53

### Síntesis del ácido 3-[5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-(1,8)naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-2-[3-(2-nitrofenil)-ureido]-propiónico, bis(trifluoroacetato)

45 30 mg (0,046 mmol) de 3-[5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-(1,8)naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-2-[3-(2-nitrofenil)-ureido]-propionato de terc-butilo se agitan en 3 ml de diclorometano con 0,5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O-AcOH 90-10-1-1). Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se disuelve en el mínimo de diclorometano y después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 35 mg del producto deseado en forma de un sólido amarillo.

**CCM:** Rf=0,50 (gel de sílice, eluyente: diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2)

**SM:** 590 (MH+); 588- (M-H-);

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) :** δ 1,19 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,82 a 2,05 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,50 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,76 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,98 (tl, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 3,25 y 3,84 (tl y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,87 y 4,06 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,63 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 6,41 y 7,37 (2d, 2H, H naftiridina); 7,06 y 7,54 (2t, 2H, C=CH-CH=CH-CH=C); 8,11 y 8,32 (2d, 2H, C=CH-CH=CH-CH=C); 8,27 ppm (s, 1H, N=CH-N).

## 60 Ejemplo 54

#### Etapa a)

### Síntesis de 2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-ureido)-3-[5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propionato de terc-butilo

65

A 120 mg (0,207 mmoles) de 2-amino-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butilo en solución en 5 ml de tetrahidrofurano, se adicionan 34 mg (0,207 mmoles) de 5-isocianato-benzo[1,3]dioxol en solución en 3 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. Después, el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa) y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente siguiente: acetato de etilo 100%, acetato de etilo-diclorometano /metanol(95/5) 50-50, acetato de etilo-diclorometano/metanol(90-10) 50-50 y terminando con acetato de etilo/metanol (95-5). Se obtienen 60 mg del producto deseado.

**CCM:** Rf=0,29 (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo -metanol 90/10)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,18 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 1,47 (s, 9H, tBu); 1,8 y 2,05 (2m, 6H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,48 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,67 (m, 3H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,95 y 3,63 (2m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,85 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,6 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,32 (t, 1H, NH móvil); 5,97 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O); 6,15 (dl, 1H, NH móvil); 6,42 y 7,2 (2d, 2H, CH=CH naftiridina); 6,65 y 6,9 (3d, 3H, fenil); 8,12 (s, 1H, N=CH-N).

**SM:** 645 (MH<sup>+</sup>), 588 (MH-tBu) .

#### Etapa b)

Síntesis del ácido 2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-ureido)-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico, bis(trifluoroacetato)

55 mg (0,085 mmoles) de 2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-ureido)-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butilo se agitan en 5 ml de diclorometano con 500 µl de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 13 horas.

Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se disuelve en el mínimo de diclorometano y después se vierte en éter etílico. El precipitado se filtra, se seca, y después se purifica sobre sílice.

Se obtienen 39 mg del producto deseado.

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

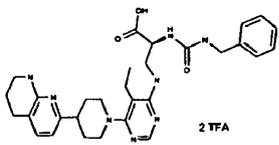
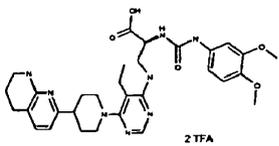
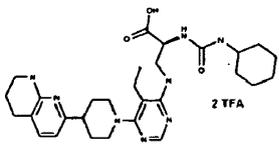
**<sup>1</sup>H-RMN (MeOD)** : δ 1,17 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 1,85 y 2 (m, 6H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH) ; 2,55 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,8 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH) ; 2,95 y 3,5 (2m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 3,33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH) ; 3,65 y 3,95 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-) ; 4,47 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH) ; 5,32 (t, 1H, NH móvil); 5,5 (s, 1H, NH móvil); 5,9 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O) ; 7,5 (d, 1H, CH=CH naftiridina) ; 6,6 y 7,02 (m, 3H, fenil, 1H, NH móvil); 8,05 (s, 1H, N=CH-N).

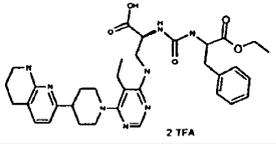
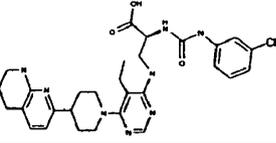
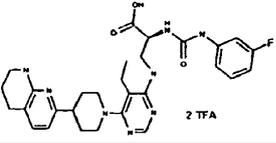
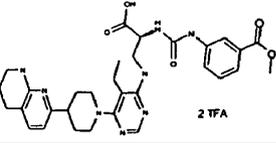
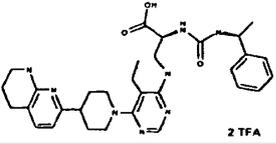
**SM:** 589 (MH<sup>+</sup>).

M<sub>x</sub> : masa de isocianato introducida

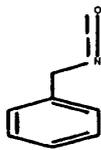
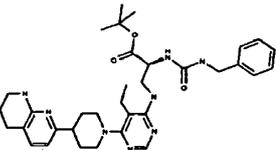
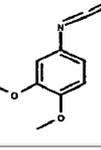
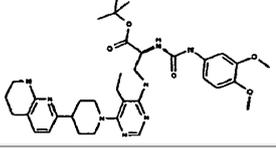
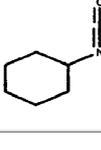
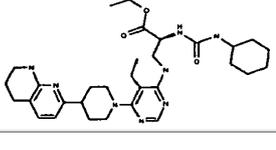
M<sub>y</sub> : masa del éster obtenido.

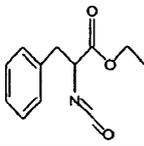
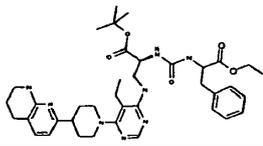
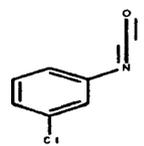
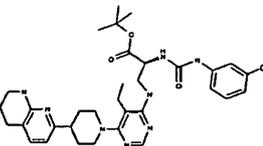
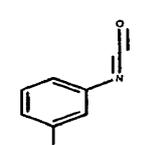
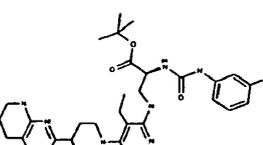
M<sub>z</sub> : masa de ácido obtenida

Ejemplo	Ácido obtenido	FW (Base libre)	FW (Base libre + 2 TFA)	Mz (mg)	SM (MH <sup>+</sup> )
55		558,69	786,69	48	559
56		604,71	832,71	51	605
57		550,71	778,71	51	551
58		644,78	872,78	49	645

Ejemplo	Ácido obtenido	FW (Base libre)	FW (Base libre + 2 TFA)	Mz (mg)	SM (MH+)
					
59		579,11	807,11	48	579
60		562,65	790,65	50	563
61		602,70	830,70	43	603
62		572,71	800,71	29	573

Los productos obtenidos aquí arriba pueden prepararse a partir de las materias primas siguientes:

Ejemplo	isocianato	Mx (mg)	producto deseado	M <sub>y</sub> (mg)	Rdt	SM (MH+)
55		28,0		56,5	44	615
56		37,0		51,7	38	661
57		26,0		80	63	607
58		45,5		56	38	701

Ejemplo	isocianato	Mx (mg)	producto deseado	M <sub>y</sub> (mg)	Rdt	SM (MH+)
						
59		31,7		54,4	41	635
60		29,0		57,6	45	619

Ejemplo 635 Síntesis de 2-{N-[(dimetilamino)sulfonilamino]}-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butilo

10 A una solución de 2 g (4,27 mmoles) de 2-amino-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butilo en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro se adicionan 16 ml de trietilamina y después una solución de 700 µl (6,4 mmoles) de dimetilaminosulfonil cloruro en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro. La adición se realiza por goteo, a temperatura ambiente, bajo flujo de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación durante 48 horas. Luego, el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa) y el residuo se recoge con una mezcla de agua, de una solución saturada de bicarbonato de sodio y de acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se elimina por evaporación a presión reducida (2 kPa). El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 100%. Se obtienen 1,1 g (del producto deseado).

15 **CCM:** Rf=0,1 (gel de sílice, eluyente : acetato de etilo 100%)

20 **<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,48 (s, 9H, tBu); 1,93 y 2,02 (2m, 6H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,73 (m, 3H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,81 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,95 y 3,70 (2m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,81 y 3,91 y 4,11 (3m, 3H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,87 (t, 1H, NH móvil); 5,86 (dl, 1H, NH móvil); 6,41 y 7,17 (2d, 2H, CH=CH naftiridina); 8,28 (s, 1H, N=CH-N).

20 **SM:** 575(MH+).

Ejemplo 6425 Síntesis del ácido 2-{N-[(dimetilamino)sulfonilamino]}-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico, bis (trifluoroacetato).

30 290 mg (0,5 mmoles) de 2-{N-[(dimetil-amino)sulfonilamino]}-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butilo se agitan en 30 ml de diclorometano con 3 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O-AcOH 90-10-1-1). Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se disuelve en el mínimo de diclorometano con un poco de metanol y después se vierte en éter etílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 197,3 mg del producto deseado.

35 **CCM:** Rf=0,2 (gel de sílice, eluyente: diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1).

35 **<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,94 y 2,04 (2m, 6H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,74 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,01 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,29 y 3,96 (2m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,80 y 4,04 y 4,21 (3m, 3H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 6,42 y 7,39 (2d, 2H, CH=CH naftiridina); 7,12 (m, 1H, NH móvil); 8,33 (s, 1H, N=CH-N).

40 **SM:** 519(MH+).

Ejemplo 65

Síntesis de 3-[5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-(1,8)naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-N-[(1,1-dimetiletiloxicarbonil)aminosulfonil]-propionato de terc-butilo.

A 0,13 ml (1,5 mmoles) de isocianato de clorosulfonilo en solución en 30 ml de diclorometano se añaden por goteo 111 mg (1,5 mmoles) de terbutanol en solución en 30 ml de diclorometano y se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. Esta solución se introduce seguidamente por goteo en una mezcla de 700 mg (1,5 mmoles) de 2-amino-3-{5-etil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propionato de terc-butilo y 0,35 ml (2 mmoles) de diisopropiletilamina en 400 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa) y el residuo obtenido se recoge en una mezcla de agua, de acetato de etilo y de una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y después el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 830 mg del producto deseado en forma de un aceite amarillo.

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

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,48 y 1,51ppm (2s, 18H, tBu); 1,85 a 2, 15 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 1,98 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>); 2,85 a 3,05 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH y CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 2,78 y 3,74 (tl y dl, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,89 y 3,99 (2dt, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,32 (dt, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,88 (tl, 1H, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 6,42 y 7,36 (2d, 2H, H naftiridina); 8,28ppm (s, 1H, N=CH-N).

**SM:** 647 (MH+); 645 (MH-).

Síntesis de 3-[5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-(1,8)naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-N-[N,N-(1,1-dimetiletioxycarbonil)(fenilmetil) aminosulfonil]-propionato de terc-butilo

A una mezcla de 130 mg (0,2 mmol) de 3-[5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-(1,8)naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-N-[(1,1-dimetiletioxycarbonil)amino-sulfonil]-propionato de terc-butilo y de 60 mg (0,3 mmol) de trifenilfosfina en solución en 10 ml de diclorometano se añaden 0,047 ml de dietil azodicarboxilato y después por goteo 0,041 ml (0,4 mmol) de alcohol bencílico en solución en 5 ml de diclorometano y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añaden nuevamente 0,047 ml de dietil azodicarboxilato y después por goteo 0,041 ml (0,4 mmol) de alcohol bencílico en solución en 5 ml de diclorometano y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa) y el residuo obtenido se recoge en una mezcla de agua, de acetato de etilo y de una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y después el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa). El residuo se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de elución de cloruro de metileno-metanol de 100-0 a 90-10. Se obtienen 80 mg del producto deseado en forma de un sólido beige.

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

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1,38 y 1,53ppm (2s, 18H, tBu); 1,85 a 2,15 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 1,98 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>); 2,75 y 3,71 (td y m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,82 (td, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 3,05 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,96 (dt, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,59 y 3,81 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,78 (t, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,72 y 4,96 (2d, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 6,42 y 7,33 (2d, 2H, H naftiridina); 7,32 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-Ph) 8,26 (s, 1H, N=CH-N).

**SM:** 737 (MH+); 735 (MH-).

Síntesis del ácido 3-[5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-(1,8)naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-N-[N,N-(1,1-dimetiletioxycarbonil)(fenilmetil) aminosulfonil]-propiónico, bis(trifluoroacetato).

73 mg (0,1 mmol) de 3-[5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-(1,8)naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-N-[N,N-(1,1-dimetiletioxycarbonil)(fenilmetil) aminosulfonil]-propionato de terc-butilo se agita en 5 ml de diclorometano con 1 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 3 horas. Se adiciona tolueno y la mezcla reacción se evapora hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se solubiliza en el mínimo de diclorometano y después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado se filtra. Se obtienen 35 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco.

**SM:** 579 (MH-).

#### Ejemplo 66

Síntesis de clorhidrato del ácido 2-(4-metoxi-bencenosulfonilamino)-3-[2-metoxi-5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propiónico :

2 g (2,99 moles) de éster terc-butílico del ácido 2-(4-metoxi-bencenosulfonilamino)-3-[2-metoxi-5-metil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propiónico se agita en 20 ml de una solución de ácido clorhídrico 6N en agua, la mezcla de reacción se mantiene heterogénea, se toma la masa rápido del clorhidrato del éster formado, se añaden entonces 20 ml de agua destilada para mejorar la solubilidad.

Se deja agitar a temperatura ambiente durante 20 horas antes de añadir 2 veces 5 ml de ácido clorhídrico 6N en agua.

La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación durante en total 60 horas. Luego se concentra hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa) en presencia sucesivamente de tolueno y de isopropanol.

El residuo obtenido se solubiliza en el mínimo de diclorometano y de metanol y luego se vierte en el éter etílico 2 veces. El precipitado formado se filtra, se lava con éter y luego con pentano y se seca al vacío. Se obtienen 1.62 g de un polvo blanco.

**CCM:** Rf=0,41 (gel de sílice, eluyente: diclorometano-metanol 90-10)

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 0,95 (m, 7H, -CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,8 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,92 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,17 y 2,67 (2m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,5 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,57 y 2,9 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 2,82 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,05 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,23 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,67 y 6,6 (2d, 2H, CH=CH naftiridina); 5,95 y 6,7 (2d, 4H, CH=CH benceno)

**SM:** 612 (MH)<sup>+</sup>; 306 (MH)<sup>2+</sup>; 610 (MH)

Síntesis de éster terc-butílico del ácido 2-(4-metoxi-bencenosulfonilamino)-3-{2-metoxi-5-metilo-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico:

#### Etapas

Síntesis de éster terc-butílico del ácido 2-amino-3-{2-metil,5-metoxi-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico:

En un frasco de un solo cuello que contiene 5,4 g (8,5 mmoles) de ter-butil éster del ácido 2-benciloxycarbonilamino-3-{2-metil,5-metoxi-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico, se cargan 500 ml de ácido acético 100% y 500 mg de óxido de platino (5-10%). Esta mezcla se purga al vacío y se deja en agitación a TA y a presión atmosférica de hidrógeno durante 20 horas.

El medio heterogéneo obtenido se filtra sobre clarcel. El filtrado se concentra hasta la sequedad en presencia de ciclohexano. Luego se recoge en una mezcla de acetato de etilo y de una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se extrae y se seca sobre sulfato de magnesio y después el solvente se evapora al vacío. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente siguiente: diclorometano-heptano 50-50 hasta (diclorometano-metanol 90-10 / acetato de etilo) (50-50). Se obtienen 2,75 g del producto deseado en forma de cristales de color amarillo pálido (rendimiento = 65%).

**CCM:** Rf=0,32, eluyente: (diclorometano-metanol 90-10 / acetato de etilo) (50-50) sobre sílice

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,47 (s, 9H, tBu); 1,93 (m, 9H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH, -CH<sub>3</sub>); 2,7 (m, 3H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,92 y 3,72 (2m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH); 3,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,5 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 3,65 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 3,9 (s, 3H, -N=N-OCH<sub>3</sub>); 5,0 y 5,65 (m, 2H, NH móvil); 6,4 y 7,13 (2d, 2H, CH=CH naftiridina)

**SM:** 498 (MH)<sup>+</sup>

#### Etapas

A una mezcla de 2,2 g (4,43 mmoles) de terc-butil éster del ácido 2-amino-3-[2-metoxi-5-metilo-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-propiónico en solución en 800 ml de tetrahidrofurano y 950 µl de trietilamina, se adicionan por goteo 915 mg (4,43 mmoles) de cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo en solución en 200 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después, el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa) y el residuo se sometió a cromatografía sobre alúmina con el eluyente siguiente: acetato de etilo-diclorometano 50-50 a acetato de etilo-(diclorometano / metanol) (90/10) 50-50.

Se obtienen 2,02 g (Rdt=68%) del producto deseado.

**CCM:** Rf=0,19 (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo 100%)

**1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,3 (s, 9H, tBu); 1,95 (m, 9H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH, -CH<sub>3</sub>); 2,75 (m, 3H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,95 y 3,75 (2m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,6 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 3,85 (s, 3H, N=C(OCH<sub>3</sub>)-N); 3,9 (s, 3H, Ph-OCH<sub>3</sub>); 3,97 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,85 (m, H, NH móvil); 5,8 (dl, 1H, NH móvil); 6,42 y 7,22 (2d, 2H, CH=CH naftiridina); 6,92 y 7,75 (2d, 4H, CH=CH benceno)

**SM:** 668 (MH)<sup>+</sup>; 334 (MH)<sup>2+</sup>

#### Ejemplo 67

Síntesis de clorhidrato del ácido 2-(4-metoxi-bencenosulfonilamino)-3-{2,5-dimetil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico:

3 g (4,6 moles) de éster terc-butílico del ácido 2-(4-metoxi-bencenosulfonilamino)-3-{(2,5)-dimetil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico se agitan en 30 ml de una solución de ácido clorhídrico 6N en agua, la mezcla de reacción se mantiene heterogénea, se toma la masa rápida del clorhidrato del éster formado, se añaden entonces 20 ml de ácido clorhídrico 6N de agua, la mezcla se vuelve transparente.

Se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla se vuelve lechosa.

Luego se concentra hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa) en presencia sucesivamente de tolueno y de isopropanol.

5 El residuo obtenido se solubiliza en el mínimo de diclorometano y de metanol y luego se vierte en el éter etílico. El precipitado formado se filtra, se lava con éter y luego con pentano y se seca al vacío. Se obtienen 2,86 g de un polvo blanco.

**CCM:** Rf=0,23 (gel de sílice, eluyente :diclorometano-metanol-agua-ácido acético 85-15-2-2)

10 **1H-RMN (MeOD)** :  $\delta$  1,05 (m, 9H, -CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 1,57 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 1,85 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,02 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,32 y 2,8 (2m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,52 y 2,95 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 2,87 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,23 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,72 y 6,65 (2d, 2H, CH=CH naftiridina); 6,02 y 6,75 (2d, 4H, CH=CH benceno)

**SM:** 596 (MH)<sup>+</sup>; 594(MH)<sup>-</sup>

15 Síntesis de éster terc-butílico del ácido 2-(4-metoxi-bencensulfonilamino)-3-((2,5)-dimetil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino)-propiónico :

#### Etapa 1

20 Síntesis de éster terc-butílico del ácido 2-amino-3-((2,5)-dimetil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino)-propiónico

25 En un frasco de un solo cuello que contiene 13 g (21,1 mmoles) de ter-butil éster del ácido 2-benciloxycarbonilamino-3-((2,5)-dimetil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino)-propiónico, preparado de acuerdo con la solicitud internacional (WO 2004 048375(A1)) se carga 1 litro de ácido acético 100% y 1 g de óxido de platino (5-10%). Esta mezcla se purga al vacío y se deja en agitación a temperatura ambiente y a presión atmosférica de hidrógeno durante 20 horas.

30 El medio heterogéneo obtenido se filtra sobre clarcel. El filtrado se concentra hasta la sequedad en presencia de ciclohexano. Luego se recoge en una mezcla de acetato de etilo y de una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se extrae y se seca sobre sulfato de magnesio y después el solvente se evapora al vacío. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente siguiente: diclorometano 100% hasta diclorometano-metanol 95-5. Se obtienen 7,6 g del producto deseado en forma de cristales de color amarillo pálido (rendimiento=74%).

35 **CCM** : Rf=0.23 (eluyente : diclorometano-metanol 95-5 sobre sílice) **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  1,47 (s, 9H, tBu); 1,92 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,05 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,42 (s, 3H, N=N-CH<sub>3</sub>); 2,72 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,85 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,97 y 3,65 (2m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH); 3,47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,5 y 3,7 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 3,9 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,97 y 5,55 (m, 2H, NH móvil); 6,37 y 7,25 (2d, 2H, CH=CHnaftiridina)

**SM:** 482 (MH)<sup>+</sup>; 426 [MH - tBu]<sup>+</sup>

40

#### Etapa 2

45 A un mezcla de 750 mg (1,56 mmoles) de terc-butil éster del ácido 2-amino-3-((2,5)-dimetil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-4-ilamino]-propiónico en solución en 350 ml de tetrahydrofurano y 7 ml de trietilamina, se adicionan por goteo 322 mg (1,56 mmoles) de cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo en solución en 35 ml de tetrahydrofurano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después, el solvente se evapora a presión reducida (2 kPa) y el residuo se sometió a cromatografía sobre alúmina con el eluyente siguiente: acetato de etilo-diclorometano 50-50 a acetato de etilo-metanol(98/2).

50 Se obtienen 2,02 g (Rdt=68%) del producto deseado.

**CCM:** Rf=0,25 (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo-metanol (90/10)

55 **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  1,32 (s, 9H, tBu); 1,9 (m, 6H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,05 (s,3H, -CH<sub>3</sub>); 2,45(s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,75 (m, 3H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,95 y 3,7 (2m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,8 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 3,85 (s, 3H, Ph-OCH<sub>3</sub>); 3,95 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 4,65 y 7,1 (2m, 2H, NH móvil); 6,42 y 7,25 (2d, 2H, CH=CH naftiridina); 6,92 y 7,75 (2d, 4H, CH=CH benceno)

**SM:** 652(MH)<sup>+</sup>; 650(MH)<sup>-</sup>

#### Ejemplos 68 a 80

60

#### Etapa a: activación del alcohol

65 1,5 equivalentes de di(N-succinimidil)carbonato se disuelven en 4 ml de cloruro de metileno. Se añadió a temperatura ambiente un equivalente de alcohol disuelto en cloruro de metileno, así como 2 equivalentes de trietilamina. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación durante 6 horas.

Luego, si el alcohol activado formado es estable, este puede aislarse por extracción con acetato de etilo y lavado con bicarbonato de sodio antes de la adición sobre la amina.

5 Etapa b: adición de la amina

Al alcohol activado se añaden 0,8 equivalentes de ter-butil éster del ácido 2-amino-3-{2,5-dimetil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico, así como un equivalente de trietilamina.

10 La mezcla se deja en agitación durante una noche a temperatura ambiente.

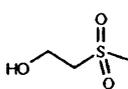
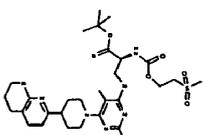
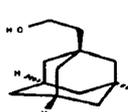
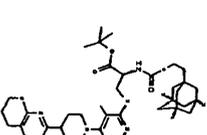
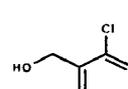
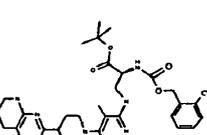
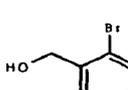
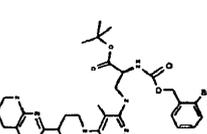
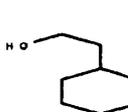
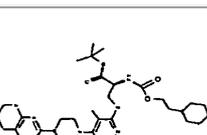
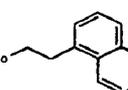
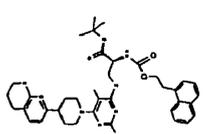
La mezcla de reacción se extrae a continuación con acetato de etilo después de lavar con una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de magnesio antes de concentrarse hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se cromatografía a continuación sobre alúmina con el eluyente siguiente: acetato de etilo/éter isopropílico hasta acetato de etilo 100%. Se obtiene el éster deseado con un rendimiento de 38 a 90%.

15

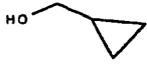
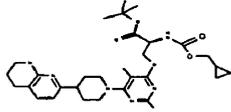
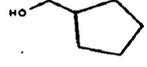
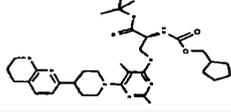
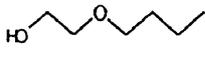
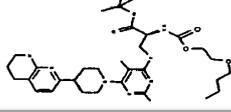
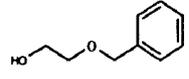
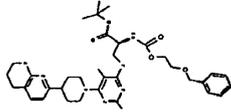
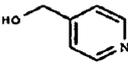
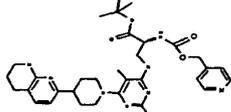
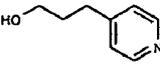
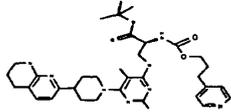
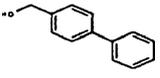
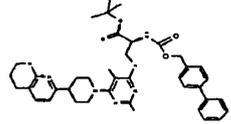
Etapa c: hidrólisis del éster

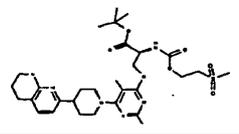
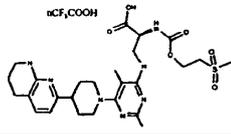
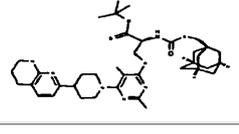
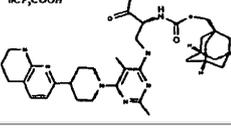
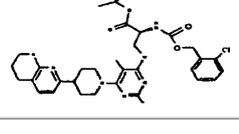
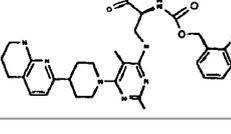
20 Se agita una masa  $m_c$  de 3-[[2,5-dimetil-6-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]amino]-N-(alquil)alaninato de (1,1-dimetiletilo) en 5 ml de diclorometano y 500  $\mu$ l de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida en CCM (gel de sílice, eluyente : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O-AcOH 90-10-1-1). Luego se añadió tolueno a la mezcla de reacción para evaporar hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo obtenido se disuelve en un mínimo de diclorometano y después se vierte en éter diisopropílico. El precipitado se filtra, se lava con pentano y después se seca. Se obtiene una masa  $m_D$  de ácido esperada en forma de polvo.

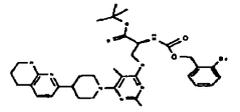
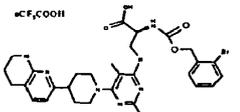
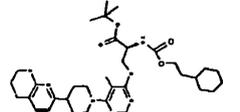
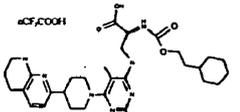
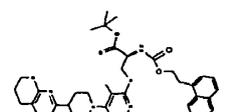
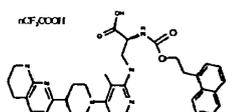
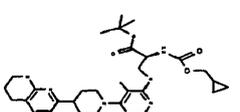
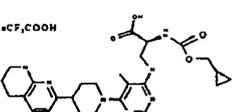
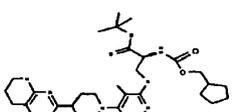
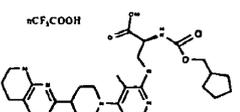
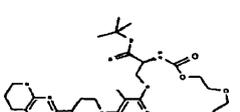
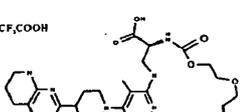
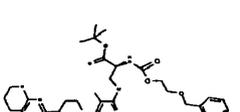
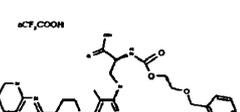
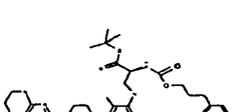
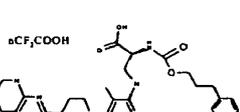
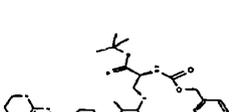
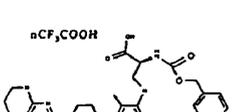
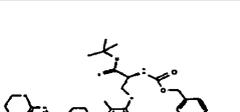
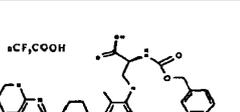
25

Ejemplo	Alcohol utilizado	Producto deseado	FW	Rendimiento	SM [M/Z+H]
68			631,8	38	632
69			673,91	51	674
70			650,23	49	650
71			694,68	59	694
72			635,86	46	636
73			679,87	59	680

ES 2 470 375 T3

Ejemplos	Alcohol utilizado	producto deseado	FW	rendimiento	SM [M/Z+H]
74			579,75	64	580
75			607,8	66	608
76			625,82	54	626
77			659,84	48	660
78			616,77	90	617
79			644,82	46	645
80			691,88	50	692

Ejemplo	Ester de partida	m <sub>c</sub> (mg)	Ácido deseado	FW (base libre)	m <sub>D</sub> (mg)	SM [M/Z+H] <sup>+</sup>
68		250		575,69	210	576
69		320		617,84	320	618
70		320		594,12	420	594, 596
71		430		638,57	480	639

Ejemplo	Ester de partida	m <sub>c</sub> (mg)	Ácido deseado	FW (base libre)	m <sub>D</sub> (mg)	SM [M/Z+H] <sup>+</sup>
						
72		330		579,75	450	580
73		410		623,76	510	624
74		390		523,64	610	524
75		500		551,69	720	552
76		400		569,71	610	570
77		310		603,73	490	604
78		300		588,72	243	294 (Z=2)
79		400		560,66	400	561
80		260		635,77	220	636

Ejemplo 81

Síntesis de terc-butil éster del ácido 2-ciclohexilmetoxicarbonilamino-3-{2,5-dimetil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico

Etapa a :

Síntesis del alcohol activado con ciclohexilmetil éster del ácido N-succinimidil carbónico

5

5.38 g (10.5 mmoles) de di(N-succinimidil)carbonato se disuelven en 60 ml de cloruro de metileno. Se añaden a temperatura ambiente 2,16 ml (17,55 mmoles) de ciclohexilmetanol disuelto en 10 ml de cloruro de metileno, y 4,92 ml (35,1 mmoles) de trietilamina. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación durante 1 noche.

10 Luego, la mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad antes de la extracción con acetato de etilo y lavado por una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de magnesio antes de concentrarse hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). Se obtienen 4,4 g de alcohol activado que se utiliza tal cual en la etapa siguiente (rendimiento cuantitativo).

**CCM:** Rf=0,84 (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo-trietilamina (90-10)).

15 **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,25 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,75 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,85 (s, 4H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO); 4,15 (d, 2H, OCOO-CH<sub>2</sub>-ciclohexilo)

Etapa b:

20

Se añaden a 4,35 g (17 mmoles) de alcohol activado en solución en 250 ml de cloruro de metileno, 8,8 g (17 mmoles) de ter-butil éster del ácido 2-amino-3-{2,5-dimetil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico, así como 2,47 ml (17 mmoles) de trietilamina.

25 La mezcla se deja en agitación durante una noche a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se extrae a continuación con acetato de etilo después de lavar con una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de magnesio antes de concentrarse hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo obtenido se cromatografía después sobre gel de sílice con el siguiente eluyente: acetato de etilo/heptano hasta acetato de etilo 100%. Se obtienen 6,9 g del producto deseado (rendimiento = 65%).

30

**CCM:** (eluyente: acetato de etilo- diclorometano 50-50 sobre alúmina, y acetato de etilo-heptano 80-20 sobre sílice).

**CCM:** Rf=0,23 (eluyente: acetato de etilo-heptano (60/40))

35 **1H-RMN (MeOD) :** δ 0,23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 0,5 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 0,65 (s, 9H, tBu); 0,82 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 0,95 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,1 (m, 6H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 1,2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-); 1,62 (s, 3H, N=C(CH<sub>3</sub>)-N); 1,82 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,95 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,12 y 2,85 (2m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,05 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH, 2H, NH-CO-CH<sub>2</sub>-ciclohexil); 3,5 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 5,65 y 6,4 (2d, 2H, CH=CHnaftiridina)

**SM:** 622 (MH)<sup>+</sup>, 283 (MH-tBu)<sup>2+</sup>, 426 (MH-tBu-COOciclohexilo)<sup>+</sup>.

40

Ejemplo 82

Síntesis de clorhidrato del ácido 2-ciclohexilmetoxicarbonilamino-3-{2,5-dimetil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico :

45

28 g (0,045 moles) de terc-butil éster del ácido 2-ciclohexilmetoxicarbonilamino-3-{2,5-dimetil-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico se agitan en 76 ml de una solución de ácido clorhídrico 6N en agua, a temperatura ambiente durante 20 horas.

50 La mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad a presión reducida (2 kPa) en presencia sucesivamente de tolueno y de isopropanol.

El residuo obtenido se solubiliza en el mínimo de diclorometano y luego se vierte en el éter etílico. El precipitado formado se filtra, se lava con éter y luego con pentano y se seca al vacío. Se obtienen 29 g de un polvo blanco.

55

**CCM:** Rf=0,24 (gel de sílice, eluyente: diclorometano-metanol-agua-ácido acético 90-10-1-1).

60 **1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) :** δ 0,93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,25 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,6 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,7 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,1 (m, 9H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH, CH<sub>3</sub>-); 2,55 (s, 3H, N=C(CH<sub>3</sub>)-N); 2,77 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,97 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2, 52 y 3,97 (2m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,5 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,7 y 3,97 (2m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 3,87 (m, 2H, NH-CO-CH<sub>2</sub>-ciclohexil); 4,35 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 6,3 (m, 1H, NH móvil); 6,4 y 7,37 (2d, 2H, CH=CHnaftiridina); 10,15 (m, 1H, COOH móvil).

**SM:** 566(MH)<sup>+</sup>; 283(MH)<sup>2+</sup>; 564(MH)<sup>-</sup>; 426(MH-COOciclohexil)<sup>+</sup>.

Ejemplo 83

65

Síntesis de clorhidrato de terc-butil éster del ácido 2-ciclohexilmetoxicarbonilamino-3-{2,5-dimetilo-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico.

5 27,2 g (43,8 mmoles) de terc-butil éster del ácido 2-ciclohexilmetoxicarbonilamino-3-{2,5-dimetilo-6-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propiónico se agitan en 240 ml de un mezcla 50/50 de diclorometano y de éter etílico, y luego se añadió lentamente un mezcla compuesta de 21.9 ml de ácido clorhídrico 2N en el éter y de 20 ml de éter etílico.

10 La mezcla de reacción debe quedar clara después de la adición.

A continuación, el solvente se evapora parcialmente a presión reducida (2 kPa), la solución que contiene un mínimo de solvente, se vierte sobre 1 litro de éter isopropílico y después sobre 500 ml de pentano, el precipitado formado se filtra después y se seca al vacío.

15 Se obtienen 28,5 g de un polvo blanco.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 0,95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,23 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,47 (s, 9H, tBu); 1,67 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,02 (m, 9H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH, CH<sub>3</sub>-); 2,65 y 3,75 (2m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,77 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,95 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,8 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH, 2H, NH-CO-CH<sub>2</sub>-ciclohexil); 4,4 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH-NH); 6,47 y 7,37 (2d, 2H, CH=CH naftiridina); 8,8 (m, 1H, NH móvil)

**SM**: 622 (MH)<sup>+</sup>, 283(MH-tBu)<sub>2</sub><sup>+</sup>.

**Prueba farmacológica: Prueba ELISA Kistrine/receptor Vitro-nectina (α<sub>v</sub>β<sub>3</sub>)**

25 Protocolo:

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

- 40 μl de tampón de incubación
- 10 μl de la dilución del producto a probar (los productos se diluyen en una mezcla 50:50 DMSO/Agua)
- 35 - 50 μl del receptor α<sub>v</sub>β<sub>3</sub> humano (cf Pytella y al. Methods Enzymol. (1987) 144 (Dilución en tampón de incubación, a adaptar según el lote del receptor y según el ligando). El ligando, el receptor α<sub>v</sub>β<sub>3</sub> y los productos a estudiar se incuban conjuntamente durante 3 horas a temperatura ambiente con una agitación suave de 125 rpm.

40 Los pocillos se lavan nuevamente seis veces, y luego se incuban durante 2 horas a temperatura ambiente con una agitación suave de 125 rpm, en presencia de 100 μl de anticuerpos anti-receptor acoplado a una peroxidasa (El anticuerpo 4B12-HRP se diluye en tampón de incubación (50 mM TRIS pH 7,4; 0,5% BSA; 0,05% Tween 20; 1 mM MnCl<sub>2</sub>; 50 película CaCl<sub>2</sub>; 50 película MgCl<sub>2</sub>; 100 mM NaCl). La dilución se adapta según el lote del receptor.

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

Este kit contiene un frasco A de sustrato (3,3',5,5'-tetrametilbencidina a 0,4 g/l) y un frasco B (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 0,02% en tampón citrato/ácido cítrico). Extemporáneamente, un volumen de A e mezcla con un volumen de B, y luego la mezcla de reacción se distribuye a razón de 100 μl/pocillos.

50 La reacción enzimática se desarrolla entre 6 a 10 minutos para Kistrine/α<sub>v</sub>β<sub>3</sub> y después su evolución se detiene con la adición de 100 μl de ácido fosfórico 1M. La densidad óptica se determina a 450 nm.

**Expresión de los resultados**

55 Se traza la curva siguiente: el porcentaje de unión en función del logaritmo de cada concentración del producto probado.

Para cada producto, se determina la IC<sub>50</sub> según la fórmula siguiente: IC<sub>50</sub>= (B<sub>0</sub>+ B<sub>min</sub>)/2

60 B<sub>0</sub>= Máximo de unión en ausencia de cualquier producto.

B<sub>min</sub>=Mínimo de unión en presencia de la concentración más elevada del producto.

EJEMPLO	K/VnR IC <sub>50</sub> (nM)
1 a 65	2 a 10000

Actividad in vivo

**Hipercalcemia inducida por la hormona paratiroidea (PTH) en un modelo de rata tiroparatiroidectomizada (TPXT)**

5

La estimulación de la resorción ósea se induce en ratas TPXT por perfusión de PTH y las variaciones de la resorción ósea se siguen por la concentración de calcio en el suero.

10

Ratas macho Sprague Dawley que pesan 150-200 g son tiroparatiroidectomizadas. Las ratas se someten a un régimen estándar que contiene 7 g Ca/kg (UAR) y de agua de Volvic. La eficacia de la tiroparatiroidectomía se prueba midiendo las concentraciones en Ca en el suero 8 días después de la operación de los animales en ayunas durante la noche. Las ratas se consideran tiroparatiroidectomizadas cuando sus tazas de Ca en el suero son inferiores a 80 mg/l. La PTH (1-34) de rata (Bachem) se disuelve en 0,15 M de NaCl Cys.HCl 2% y se suministra por minibombas osmóticas (ALZET 2001D) a la dosis de 200 pmol/kg/h. Las minibombas se introducen en las cavidades intraperitoneales bajo anestesia (ketamina - 75 mg/kg y acepromazina - 2,5 mg/kg) en las ratas TPXT en ayunas durante la noche. Las ratas TPXT controles recibieron las minibombas llenas con el vehículo de la PTH.

15

20

El producto a probar como el vehículo (controles y ratas tratadas por la PTH) se administran 2 veces por vía subcutánea (2 ml/kg de peso corporal) a las 0 y 3 h después del inicio de la infusión de PTH. La prueba es seguida durante las 6 horas siguientes. Al final del tratamiento, la totalidad de la sangre es recogida después de la decapitación. Las muestras de sangre se centrifugan a 3000 rpm durante 15 mn (CR422 Jouan) para obtener el suero.

25

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

La diferencia entre los valores medios de calcemia de las ratas tratadas y de los grupos controles se analiza en varianza y por la prueba de Dunnett.

30

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

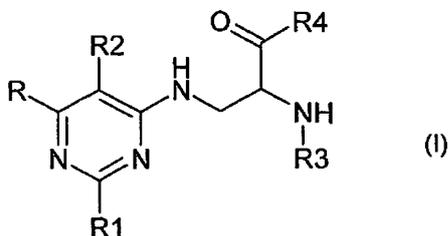
$$\text{Efecto \%} = \frac{\text{Calcemia (producto)} - \text{calcemia (PTH)}}{\text{Calcemia (PTH)} - \text{calcemia (control)}} \times 100$$

35

Los productos de acuerdo con la invención probados en este método descrito se muestran activos en la rata a dosis que van de 2 vez 1 mg/kg a 2 veces 10 mg/kg por vía subcutánea y a dosis que van de 2 veces 3 mg/kg a 2 veces 30 mg/kg por vía oral.

REIVINDICACIONES

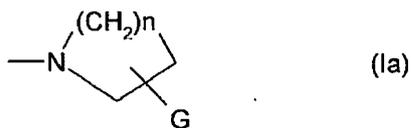
1. Derivados de pirimidina de la fórmula general(I):



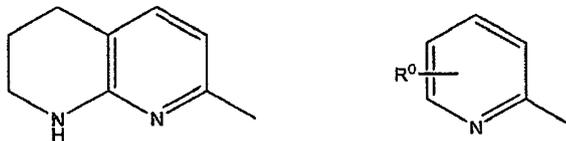
bajo sus formas estereoisoméricas en forma pura y mezclas de estos estereoisómeros, y en su caso, los isómeros E puros, los isómeros Z puros y las mezclas E/Z, así como sus sales de adición fisiológicamente aceptables y los solvatos de dichos compuestos, en los que

l)  
- R representa

■ un radical

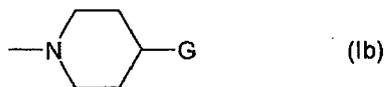


para el cual G representa:

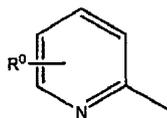


y G puede ser en sí mismo opcionalmente sustituido por un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilamino cuya parte alquilo de cadena recta o ramificada puede estar sustituido por un radical fenilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y n representa 1 o 2, o bien

■ un radical



para el cual G representa:



y G está sustituido por un radical alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino cuyo radical alquilo en sí mismo puede estar sustituido por un radical fenilo o heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros, que contiene un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre;

- R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-arilo; (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>) -aril- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) -alquilo-; un radical amino no sustituido, monosustituido o disustituido por un radical alquilo y/o un radical acilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono;

-  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo nitro; un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbonos; un radical amino no sustituido o monosustituido o disustituido por un radical alquilo y/o un radical acilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; un grupo  $-(CH_2)_{0-2}-CO_2R^5$ ; o un grupo  $-(CH_2)_{0-2}-OR^5$ ;

-  $R^3$  representa

■ un átomo de hidrógeno

■ un radical  $-CO_2R^5$ ;

■ un radical  $-SO_2R^5$  o

■ un sistema monocíclico o policíclico, cada anillo está constituido por 4 a 10 miembros aromáticos o no aromáticos, el anillo o al menos uno de los anillos contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, sustituido o no sustituido por uno o más radicales  $R^\circ$ ,

-  $R^4$  representa OH;  $(C_1-C_8)$ -alcoxi-;  $(C_5-C_{14})$ -aril- $(C_1-C_4)$  - alquiloxi-;  $(C_5-C_{14})$ -ariloxi-;  $(C_3-C_{12})$ -cicloalquiloxi-;  $(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo- $(C_1-C_4)$ -alquiloxi-;  $(C_1-C_8)$ -alquilcarboniloxi- 4 $(C_1-C_4)$ -alquiloxi-;  $(C_5-C_{14})$ -aril-  $(C_1-C_4)$ -alquilcarboniloxi- $(C_1-C_4)$ alquiloxi-;  $(C_1-C_8)$ dialquilaminocarbonilmetiloxi-;  $(C_5-C_{14})$  -aril-  $(C_1-C_4)$ -dialquilaminocarbonilmetiloxi-; un radical amino no sustituido o monosustituido o disustituido por un radical  $(C_1-C_4)$ -alquilo y/o  $(C_5-C_{14})$ -arilo y/o  $(C_5-C_{14})$ -aril- $(C_1-C_4)$ -alquilo- y/o un radical  $(C_1-C_5)$ -acilo; o el residuo de un aminoácido D o L;

-  $R^5$  representa  $(C_1-C_8)$ -alquilo;  $(C_5-C_{14})$ -arilo;  $(C_5-C_{14})$ -aril-  $(C_1-C_4)$  -alquilo-;  $(C_3-C_{12})$  -cicloalquilo o  $(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo- $(C_1-C_4)$ -alquilo-, bicicloalquilo- $(C_1-C_4)$ -alquilo-, tricicloalquilo- $(C_1-C_4)$ -alquilo-, dichos radicales arilos, alquilos, cicloalquilos, bicicloalquilos y tricicloalquilos están no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos  $R^\circ$ ;

$R^\circ$  representa halógeno; amino; nitro; hidroxilo,  $(C_1-C_4)$ -alquiloxi-;  $(C_1-C_4)$ -alquiltio-;  $(C_1-C_4)$ -alquilsulfonilo-; carboxi;  $(C_1-C_4)$ -alquiloxicarbonilo-;  $(C_1-C_8)$ -alquilo no sustituido o sustituido por uno o más átomos de halógeno,  $(C_5-C_{14})$ -arilo,  $(C_5-C_{14})$ -aril-  $(C_1-C_4)$  -alquilo-;  $(C_5-C_{14})$ -aril- $(C_1-C_4)$ -alquiloxi- o  $(C_5-C_{14})$ -heterociclilo, o bien

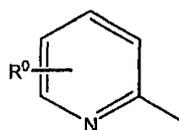
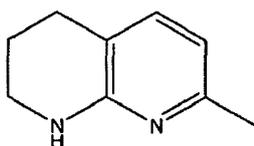
II)

-  $R$  representa un radical



(Ib)

para el cual G representa:



y G en sí mismo puede ser sustituido o no sustituido por uno o más grupos  $R^\circ$ ;

-  $R^1$  representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada; un radical cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono; o un radical alquiloxi o alquiltio cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada;

-  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se definen como anteriormente en I);

-  $R^\circ$  se define como anteriormente en I);

III)

-  $R$  se define como anteriormente en II);

-  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se definen como anteriormente en I);

-  $R^2$  representa un radical hidroximetilo, un radical formilo o un radical amino disustituido cuyos sustituyentes forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que contiene 4 a 6 miembros; y

-  $R^\circ$  se define como anteriormente en I);

o bien

IV)

- R se define como anteriormente en II);
- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y se definen como anteriormente en I);
- R<sup>3</sup> representa

5 ■ un radical alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) recto o ramificado, opcionalmente sustituido por un radical arilo o heterociclilo mono o policíclicos a 4 a 10 miembros, que pueden estar en sí mismos sustituidos por uno o más radicales seleccionados entre hidroxilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquiloxi, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-dialquilamino, fenilo, cianofenilo o heterociclilo monocíclico que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

10 ■ un radical -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> para el cual

15 - R<sup>5</sup> representa (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo; (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>) -arilo; (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-aril- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) -alquilo-; (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) -cicloalquilo o (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo-, bicicloalquilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo-, tricicloalquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo-, dichos radicales arilos, alquilos, cicloalquilos, bicicloalquilos y tricicloalquilos están sustituidos por uno o más grupos R<sup>o</sup> seleccionados entre (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilsulfonilo-; (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquiloxi- o (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-heterociclilo, o bien

- un radical -COR<sup>5</sup>
- un radical -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,

20 - R<sup>5</sup> representa (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo sustituido por un radical tal como se definió para R<sup>5</sup> o por un radical (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)ariloxi, los radicales arilo o cicloalquilo que pueden estar en sí mismos sustituidos por uno o más radicales R<sup>o</sup>; o

R<sup>5</sup> representa un radical cicloalquilo, arilo o heterociclilo mono o policíclicos opcionalmente sustituidos por radicales trifluorometilalquiloxi o (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-arilo; ou

25 R<sup>5</sup> representa (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilamino; (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cicloalquilo-amino; arilamino o heterocicilamino cuya parte arilo o heterociclilo son mono o policíclicos, dichos radicales R<sup>5</sup> que pueden estar en sí mismos sustituidos por un átomo de halógeno, un radical nitro, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquiloxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquiloxicarbonilo, arilo o arilalquilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada; y

30 R<sup>5</sup> representa un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilamino o di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilamino cuyas partes alquilo pueden formar juntas un heterociclo a 5 a 7 miembros, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical arilamino, aralquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino o heteroaralquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino cuyo radical arilo o heteroarilo es mono o policíclico y comprende 5 a 10 miembros, el radical heteroarilo puede comprender 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno oxígeno o azufre; y

35 - R<sup>o</sup> se define como anteriormente en I);

o bien

V)

40 - R<sub>1</sub>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se definen como anteriormente en I) ;

- R<sup>1</sup> se define como anteriormente en II);

o bien

45 VI)

- R<sub>1</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se definen como anteriormente en II);

- R<sup>2</sup> se define como anteriormente en III);

50 o bien

VII)

55 - R<sub>1</sub>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como anteriormente en I);

- R<sup>4</sup> se define como anteriormente en I); y

- R<sup>3</sup> se define como anteriormente en IV);

o bien

60 VIII)

- R<sub>1</sub>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como anteriormente en II);

- R<sup>4</sup> se define como anteriormente en I) ; y

- R<sup>3</sup> se define como anteriormente en IV);

65

o bien

**IX)**

- 5 -  $R$  y  $R^3$  se definen como anteriormente en I);  
 -  $R^4$  se define como anteriormente en I) ;  
 -  $R^1$  se define como anteriormente en II) ; y  
 -  $R^2$  se define como anteriormente en III);

10 o bien

**X)**

- 15 -  $R$  y  $R^2$  se definen como anteriormente en I);  
 -  $R^4$  se define como anteriormente en I) ;  
 -  $R^1$  se define como anteriormente en II); y  
 -  $R^3$  se define como anteriormente en IV);

20 o bien

**XI)**

- 25 -  $R$  y  $R^1$  se definen como anteriormente en II) ;  
 -  $R^4$  se define como anteriormente en I) ;  
 -  $R^2$  se define como anteriormente en III) ; y  
 -  $R^3$  se define como anteriormente en IV);

o bien

30 **XII)**

- $R$  y  $R^4$  se definen como anteriormente en I);  
 -  $R^1$  se define como anteriormente en II);  
 -  $R^2$  se define como anteriormente en III) ;  
 -  $R^3$  se define como anteriormente en IV);

a condición de que los radicales según las definiciones I-XII anteriormente no pueden tener el mismo significado simultáneamente

- 40 -  $R$  representa un radical (Ib) en el que G es 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-ilo,  
 -  $R^1$  representa metilo,  
 -  $R^2$  representa metilo,  
 -  $R^3$  representa benciloxicarbonilo y  
 -  $R^4$  representa OH o t.butoxi.

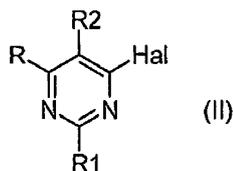
45 2. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual  $R^3$  es un grupo benciloxicarbonilo o en la cual  $R^3NH-$  forma una función amida o urea, así como sus formas estereoisómeros y sus mezclas y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

50 3. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en la cual  $R^2$  es un hidrógeno, un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical hidroximetilo o un átomo de flúor así como sus formas estereoisómeros y sus mezclas y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

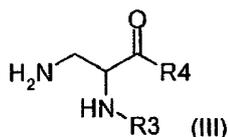
55 4. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3 en la cual  $R^2$  es metilo o etilo.

5. Un proceso de preparación de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque**

60 a) se hace reaccionar un derivado de la pirimidina de la fórmula (II):



5 en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R son tal como los definidos precedentemente en la reivindicación 1, y Hal representa un átomo de halógeno, sobre una amina de la fórmula (III):



10 en la cual R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se definen como previamente, en presencia de una base fuerte, o por catálisis de paladio,

- 15 b) y después, cuando se desea obtener un producto para el que el radical R es saturado o parcialmente saturado, el producto de la fórmula general (I) si es apropiado se somete a una etapa de hidrogenación,
- c) y después, si es apropiado, cuando se desea obtener un derivado de la pirimidina de la fórmula general (I) para el que R<sup>2</sup> es hidroximetilo, reducción del derivado correspondiente para el que R<sup>2</sup> representa un radical formilo,
- d) y/o si es apropiado, cuando G representa un radical heterociclilo que porta un radical amino sustituido, sustitución del producto correspondiente que porta una función amina primaria sobre el radical heterociclilo,
- 20 e) y después, si es apropiado, escisión de la función R<sup>3</sup>-NH- del producto de la fórmula general (I) para regenerar la amina libre, y condensar un radical R<sup>3</sup> de estructura -CO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, -CO-R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup> o -SO<sub>2</sub>-R<sup>n5</sup> o alquilo opcionalmente sustituido,
- f) y/u opcionalmente hidrolizar y/o esterificar o amidar y/o salificar el derivado de pirimidina obtenido.

- 25 6. Compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables como un medicamento tal como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
7. Una composición farmacéutica que comprende un medicamento tal como el definido en la reivindicación 6 en estado puro o en presencia de uno o más excipientes.
- 30 8. Un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tal como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como un medicamento, de acuerdo con la reivindicación 6, con una actividad inhibidora de la resorción ósea o para el tratamiento o la prevención de la osteoporosis.
- 35 9. Un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tal como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como medicamento, de acuerdo con la reivindicación 6, con una actividad inhibidora del crecimiento tumoral o de las metástasis cancerosas.
- 40 10. Un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tal como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como medicamento, de acuerdo con la reivindicación 6, con una actividad anti-inflamatoria o para el tratamiento o la prevención de los trastornos cardiovasculares, restenosis, arteriosclerosis, nefropatías o, retinopatías.
- 45 11. Utilización de los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tal como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de medicamentos destinados a la prevención o al tratamiento de la osteoporosis.
- 50 12. Utilización de los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tal como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de medicamentos destinados a inhibir el crecimiento tumoral o las metástasis cancerosas.
- 55 13. Utilización de los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables tal como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de medicamentos destinados a la prevención o al tratamiento de los trastornos cardiovasculares, restenosis, arteriosclerosis, nefropatías o retinopatías.