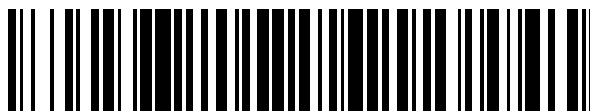


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 266**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2012 E 12722347 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2709996**

54 Título: **Derivados de 2-amino-3-(imidazol-2-il)-piridin-4-ona y su uso como inhibidores de quinasa del receptor VEGF**

30 Prioridad:

20.05.2011 EP 11305624

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

15.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRAUN, ALAIN;
DUCLOS, OLIVIER;
LASSALLE, GILBERT;
LORGE, FRANZ;
MARTIN, VALÉRIE;
RITZELER, OLAF y
STRUB, AURÉLIE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

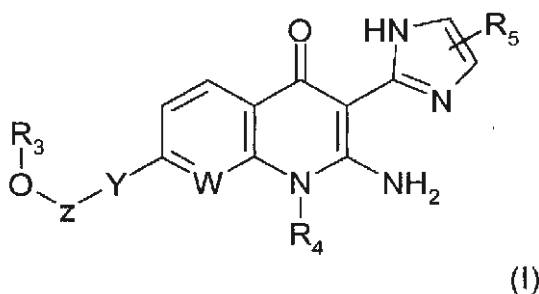
ES 2 548 266 T3

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 2-amino-3-(imidazol-2-il)-piridin-4-ona y su uso como inhibidores de quinasa del receptor VEGF

- 5 La presente invención se refiere a derivados de 7-fenol o 7-alquil-3-(imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4-ona y sus posibles análogos de quinolina que son inhibidores de la actividad de quinasa del receptor VEGF, a su preparación y a su uso terapéutico.
- 10 La familia de proteínas VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular) se unen a los tres receptores de tirosina quinasa relacionados estructuralmente VEGT-R1 (Flt-1), VEGF-R2 (KDR) y VEGF-R3 (Flt-4). Los tres receptores son vitales para el desarrollo de la vasculatura durante la embriogénesis y durante la angiogénesis inducida por tumores. Además, VEGFR-3 juega un papel importante en el desarrollo del sistema linfático y en la linfangiogénesis inducida por tumores.
- 15 En particular el documento WO 2009/007535 describe derivados de 7-alquil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxamidas que son inhibidores de la actividad de quinasa del receptor VEGF. Los compuestos de la presente invención difieren de estos compuestos de la técnica anterior al menos por la presencia de un anillo de imidazol en la posición 3 del bíciclo.
- 20 Los criterios a tener en cuenta en el desarrollo de un compuesto de fármaco son la exposición del compuesto a los tejidos y su eficacia. Estos criterios se podrían mejorar si tiene lugar una mejora de cuestiones como la eficacia, absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicología.
- 25 Sigue siendo necesario eliminar los inhibidores del receptor VEGF de actividad de quinasa con una mayor actividad y esta se puede lograr de manera ventajosa con los nuevos compuestos de acuerdo con la invención.
- Un primer objetivo de la invención se refiere a los compuestos que corresponden a la fórmula general (I) descrita a continuación.
- 30 Otro objetivo de la invención se refiere a procesos para la preparación de los compuestos de fórmula general (I).
- Otro objetivo de la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (I) especialmente en medicamentos o en composiciones farmacéuticas.
- 35 Los compuestos de la invención corresponden a la fórmula general (I):



en la que:

- 40 - W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH;
 - Y representa un grupo alquileno-C₂-C₃, 1,4-fenileno opcionalmente sustituido con R₇ que representa uno o más átomo(s) de halógeno;
 - Z representa un enlace o un grupo CR₁R₂;
- 45 - R₁ y R₂, de forma independiente uno de otro, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo trifluorometilo, un grupo (CH₂)_n-OR₆, cicloalquilo-C₃-C₇, un heteroarilo o un arilo opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno;
 - R₁ y R₂ pueden formar juntos, con el átomo de carbono que les porta, un cicloalquilo-C₃-C₇;
- 50 - R₃ representa un átomo de hidrógeno;
 - R₄ representa un grupo seleccionado entre un grupo alquilo-C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, cicloalquilo-C₃-C₇ o alquilo-C₁-C₆ opcionalmente sustituido por un cicloalquilo-C₃-C₇;
- R₅ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆;
- R₆ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆;
- n es igual a 1, 2 o 3.

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétrico. De este modo, pueden existir en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros o diastereoisómeros, y también sus mezclas, que incluyen mezclas racémicas, forman parte de la invención.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de sales adición de bases o de ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se pueden preparar con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos que son útiles, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de fórmula (I) también forman parte de la invención.

10

En el contexto de la presente invención, aplican las siguientes definiciones:

- un átomo de halógeno: un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;
- C_t-C_z : una cadena carbonada que contiene posiblemente de t a z átomos de carbono en la que t y z adoptan valores de 1 a 7; por ejemplo, C_1-C_3 es una cadena carbonada que contiene posiblemente de 1 a 3 átomos de carbono;
- un alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. Los ejemplos que se pueden mencionar incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, etc.;
- un alquileo: un radical bivalente procedente de un alcano, por medio de retirada de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono terminales de la cadena, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo; por ejemplo, un grupo alquileo- C_1-C_3 representa una cadena carbonada divalente lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, más particularmente un metileno, etileno, metiletileno o propileno;
- un alquenileno: un radical bivalente procedente de un alqueno, por medio de retirada de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono terminales de la cadena, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo o alquenilo; por ejemplo un grupo alquenileno- C_2-C_3 representa una cadena carbonada divalente lineal o ramificada de 2 a 3 átomos de carbono, más particularmente un etenileno o propenileno;
- un alquinileno: un radical bivalente derivado de un alquino, por medio de retirada de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono terminales de la cadena, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo; por ejemplo un grupo alquinileno C_2-C_3 representa una cadena carbonada divalente lineal o ramificada de 2 a 3 átomos de carbono, más particularmente un etinileno o un propinileno.
- un cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado. Los ejemplos que se pueden mencionar incluyen los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc.;
- un cicloalquiloxi: un radical O-cicloalquilo en el que el grupo cicloalquilo es como se ha definido con anterioridad;
- un fluoroalquilo: un grupo alquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un átomo de flúor;
- un alcoxi: un radical O-alquilo en el que el grupo alquilo es como se ha definido con anterioridad;
- un fluoroalcoxi: un grupo alcoxi, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un átomo de flúor;
- un tioalquilo o alquiltio: un radical S-alquilo en el que el grupo alquilo es como se ha definido con anterioridad;
- un arilo: un grupo aromático monocíclico o bicíclico que contiene entre 6 y 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo que se pueden mencionar incluyen grupos fenilo y naftilo;
- un arileno: grupo bivalente procedente de arilo por medio de la retirada de un átomo de hidrógeno de dos átomos de carbono de anillo. Un ejemplo de grupo arileno que se puede mencionar incluye el grupo fenileno;
- un heterociclo: un grupo monocíclico de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado, que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Los ejemplos de heterociclos que se pueden mencionar incluyen azetidino, piperidino, azepino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, homopiperazino, dihidrooxazolilo, dihidrotiazolilo, dihidroimidazolilo, dihidropirrolilo o tetrahidropiridilo, [1,3]dioxolilo, [1,3]dioxinilo, dihidro[1,4]dioxinilo, dihidro[1,2]oxazinilo, dihidro[1,3]oxazinilo, dihidrooxazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidro[1,4]oxazinilo, tetrahidro[1,3]oxazepinilo, tetrahidro[1,4]oxazepinilo, tetrahidro[1,3]diazepinilo y tetrahidro[1,4]diazepinilo;
- un heteroarilo: un grupo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos que se pueden mencionar incluyen imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, furilo, tienilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo. Los ejemplos de heteroarilos bicíclicos que se pueden mencionar incluyen indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, isobenzotiazolilo, pirrolo[2,3-c]piridilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, pirrolo[3,2-b]piridilo, pirrolo[3,2-c]piridilo, pirrolo[1,2-a]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirrolo[1,2-a]imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[4,5-b]pirazinilo, imidazo[4,5-b]piridilo, imidazo[4,5-c]piridilo, pirazolo[2,3-a]pirimidinilo, pirazolo[2,3-a]pirazinilo, tiazolo[5,4-b]piridilo, tiazolo[5,4-c]piridilo, tiazolo[4,5-c]piridilo, tiazolo[4,5-b]piridilo, oxazolo[5,4-b]piridilo, oxazolo[5,4-c]piridilo, oxazolo[4,5-c]piridilo, oxazolo[4,5-b]piridilo, isotiazolo[5,4-b]piridilo, isotiazolo[5,4-c]piridilo, isotiazolo[4,5-c]piridilo, isotiazolo[4,5-b]piridilo, isoxazolo[5,4-c]piridilo, isoxazolo[4,5-c]piridilo y isoxazolo[4,5-b]piridilo.
- "oxo" significa "=O",
- "tio" significa "-S-".

65

En el contexto de la presente invención, se usan las siguientes abreviaturas y fórmulas empíricas:

Boc	terc-Butiloxicarbonilo
CuI	Yoduro de cobre (I)
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
CL/EM	Cromatografía de líquidos/espectrometría de masas
dba	Dibencilidenacetona
DCM	Diclorometano
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
°C	grados Celsius
Et ₃ N	Trietilamina
h	Hora(s)
HCl	Ácido clorhídrico
IR	Infrarrojo
MeOH	Metanol
min.	Minutos
ml	Mililitro
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
NaCl	Cloruro sódico
NH ₄ Cl	Cloruro amónico
NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
NaHCO ₃	Hidrógeno carbonato de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rt	Tiempo de retención
SEM	[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo
THF	Tetrahidrofurano
TOSMIC	Tosilmetilisocianida
Tritilo	Trifenilmetilo
Xphos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'- triisopropilbifenilo

5 Entre los compuestos de fórmula general (I) que son los objetivos de la presente invención, un primer subgrupo está formado por los compuestos para los cuales W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH.

Entre los compuestos de fórmula general (I) que son los objetivos de la presente invención, un segundo subgrupo está formado por los compuestos para los cuales W representa un átomo de nitrógeno.

10 Entre los compuestos de fórmula general (I) que son los objetivos de la presente invención, un tercer subgrupo está formado por los compuestos para los cuales Y representa un grupo alquínico-C₂-C₃, más particularmente etileno.

15 Entre los compuestos de fórmula general (I) que son los objetivos de la presente invención, un cuarto subgrupo de los compuestos está formado por los compuestos para los cuales:

- Z representa un enlace, un grupo CR₁R₂;
- R₁ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, un cicloalquilo-C₃-C₇, un arilo, o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno;
- 20 - R₂ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un trifluorometilo;
- R₆ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
- n es igual a 1, 2 o 3.

25 Entre los compuestos de fórmula general (I) que son los objetivos de la invención, un quinto subgrupo está constituido por los compuestos para los cuales:

- Z representa un enlace, un grupo CR₁R₂;
- R₁ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, un cicloalquilo-C₃-C₇, un arilo, o un heteroarilo de 5 o 6 miembros;
- 30 - R₂ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un trifluorometilo;
- R₆ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y
- n es igual a 1, 2 o 3.

Cuando Y representa un grupo alquiniénico-C₂-C₃, más particularmente etiniénico, entonces Z representa un grupo CR₁R₂, siendo R₁ y R₂ como se ha definido con anterioridad.

5 Entre los compuestos de fórmula general (I) que son los objetivos de la invención, un sexto subgrupo de compuestos está formado por los compuestos para los cuales R₄ representa un grupo seleccionado entre un grupo alquilo-C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, un cicloalquilo-C₃-C₇ o un alquilo-C₁-C₆, opcionalmente sustituido por un cicloalquilo-C₃-C₇.

10 Entre los compuestos de fórmula general (I) que son los objetivos de la invención, un séptimo subgrupo de compuestos está formado por los compuestos para los cuales R₄ representa un grupo alquilo C₁-C₆, más particularmente un etilo.

15 Entre los compuestos de fórmula general (I) que son los objetivos de la invención, un octavo subgrupo de compuestos está formado por los compuestos para los cuales R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆.

Entre los compuestos de fórmula general (I) que son los objetivos de la invención, un noveno subgrupo de compuestos está formado por los compuestos para los cuales R₅ representa un átomo de hidrógeno.

20 Entre los compuestos de fórmula general (I) que son los objetivos de la invención, un décimo subgrupo de compuestos está formado por los compuestos para los cuales se combinan las definiciones de W, Y, Z, R₃, R₄ y R₅ proporcionadas con anterioridad.

25 Entre los compuestos de fórmula general (I) que son los objetivos de la invención, un undécimo grupo de compuestos está formado por los compuestos para los cuales:

- W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH;
- Y representa un grupo alquiniénico-C₂-C₃ o un 1,4-fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
- Z representa un enlace, un grupo CR₁R₂;
- R₁ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
- R₂ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un trifluorometilo;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno;
- R₄ representa un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, cicloalquilo-C₃-C₇ o alquilo-C₁-C₆ opcionalmente sustituido por un cicloalquilo-C₃-C₇;
- R₅ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆;
- R₆ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆;
- n es igual a 1, 2 o 3.

40 Entre los compuestos de fórmula general (I) que son los objetivos de la invención, un decimosegundo grupo de compuestos está formado por los compuestos para los cuales:

- W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH;
- Y representa un grupo alquiniénico-C₂-C₃;
- Z representa un grupo CR₁R₂;
- R₁ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, cicloalquilo-C₃-C₇, arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
- R₂ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁-C₆ o un trifluorometilo;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno;
- R₄ representa un grupo seleccionado entre un grupo alquilo-C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, cicloalquilo-C₃-C₇ o alquilo-C₁-C₆ opcionalmente sustituido por un cicloalquilo-C₃-C₇;
- R₅ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆;
- R₆ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆;
- n es igual a 1, 2 o 3.

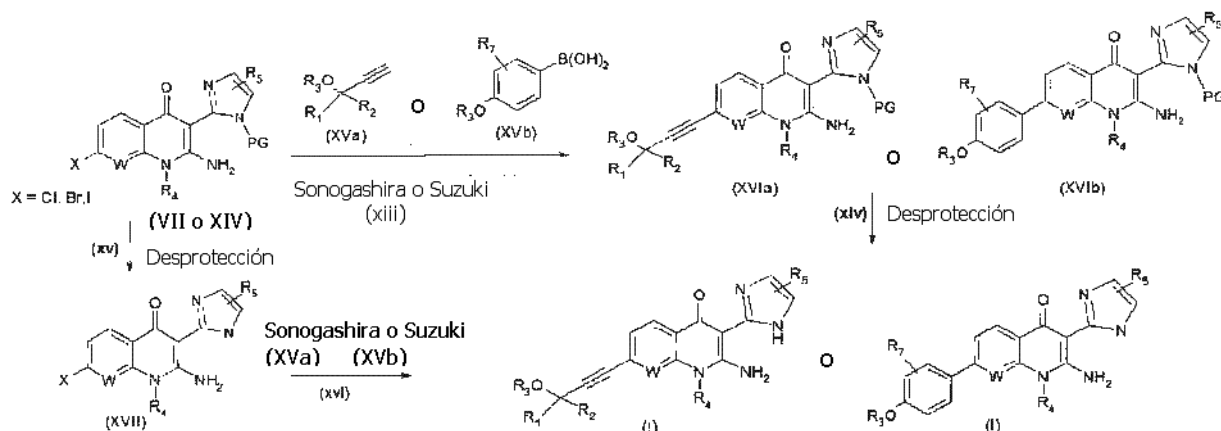
55 Entre los compuestos de fórmula general (I) que son los objetivos de la invención, un decimotercer subgrupo de compuestos está formado por los compuestos para los cuales R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono que les porta, un cicloalquilo C₃-C₇.

60 Por supuesto, cada uno de los subgrupos mencionados anteriormente se puede combinar con uno o más de los otros subgrupos y los compuestos correspondientes también son los objetivos de la invención.

Entre los compuestos de fórmula general (I) que son los objetivos de la invención, se puede hacer mención especial de los siguientes compuestos:

- 65 1: 2-Amino-1-etil-7-((3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
2: 2-Amino-1-propil-7-((3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

- 3: 2-Amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
 4: 2-Amino-1-etil-7-(-3-hidroxi-3-piridin-2-il-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
 5: 2-Amino-1-etil-7-[(3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il]-3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 5 6: 2-Amino-1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxipent-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 7: 2-Amino-1-etil-7-[(3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il]-3-(1H-imidazol-2-il)quinolin-4(1H)-ona
 8: 2-Amino-7-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 9: 2-Amino-1-etil-7-[3-(2-fluorofenil)-3-hidroxibut-1-in-1-il]-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 10 10: 2-Amino-1-ciclopentil-7-(3-hidroxipent-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 11: 2-Amino-7-(3-hidroxipent-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1-(3-metoxipropil)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 12: 2-Amino-7-(3-hidroxipent-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1-(2-metoxietil)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 13: 2-Amino-1-etil-7-[(1-hidroxiciclobutil)etnil]-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 14: 2-Amino-1-etil-7-[(1-hidroxiciclopentil)etnil]-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 15 15: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 16: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metilpent-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 17: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 18: 2-Amino-1-etil-7-[3-(3-fluorofenil)-3-hidroxibut-1-in-1-il]-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 19: 2-Amino-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-7-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 20 20: 2-Amino-7-(3-ciclopropil-3-hidroxibut-1-in-1-il)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 21: 2-Amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(tiofen-2-il)but-1-in-1-il]-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 22: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxibut-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 23: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxipent-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 24: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxihex-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 25 25: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metilpent-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 26: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenilprop-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 27: 2-Amino-7-((3R)3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 28: 2-Amino-7-((3S)3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
 29: 2-Amino-1-etil-7-((3S)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona.
- 30 En el texto a continuación, la expresión "grupo saliente" significa un grupo que se puede escindir de forma sencilla a partir de una molécula por medio de ruptura del enlace heterolítico, con pérdida de un par de electrones. De este modo, este grupo se puede sustituir de forma sencilla por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Los ejemplos de grupos salientes y las referencias para la preparación de los mismos se proporcionan en "Advances in Organic Chemistry", J. March, 5ª edición, Wiley Interscience, 2001.
- 35 En el texto a continuación, la expresión "grupo protector" (PG) significa un grupo que se puede incorporar momentáneamente a una estructura química con el fin de inactivar temporalmente una parte de la molécula durante una reacción, y que se puede retirar de forma sencilla en una etapa sintética posterior. Los ejemplos de grupos protectores y las referencias que se refieren a sus propiedades se proporcionan en "Protective Groups Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wutz, 3ª edición, Wiley Interscience 1999.
- 40 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con el proceso ilustrado por el esquema general 1, 2 y 3 siguiente:
- 45

Esquema 3

De acuerdo con el Esquema 1, en la etapa (i), se somete a mono-sustitución un ácido 2,6-dihalogeno-nicotínico de fórmula (II) en la posición 2 con una amina de fórmula R_4-NH_2 (en la que R_4 es como se ha definido anteriormente con referencia a los compuestos de fórmula (I)), a temperatura ambiente, o a una temperatura de 50 °C a 100 °C, con un calentamiento convencional o calentamiento por microondas y en un disolvente prótico tal como un alcohol, por ejemplo etanol, n-butanol, terc-butanol o agua. El ácido (III), resultante de la etapa (i), se activa posteriormente hasta un derivado de fórmula (IV), siguiendo la etapa (ii) ya sea en forma de fluoruro de ácido por medio de la acción de fluoruro de cianurilo a temperatura ambiente, en presencia de una base tal como trietilamina o piridina y en un disolvente aprótico tal como diclorometano o THF, como se describe por parte de G. Olah et al., en *Synthesis* (1973), 487, o en forma de un imidazol por medio de la acción de carbonildiimidazol en un disolvente aprótico polar tal como DMF o THF o por medio de otros métodos conocidos por el experto en la técnica, tales como los descritos por parte de Mukaiyama y Tanaka en *Chem. Lett.* (1976), 303 o por parte de Ishikawa y Sasaki en *Chem. Lett.* (1976), 1407.

Los cianometilimidazoles de fórmula (V) se preparan en dos etapas a partir de un imidazol-2-carboxaldehído no sustituido o sustituido en la posición (4,5) del imidazol. En la etapa (iii), el nitrógeno libre del imidazol-2-carboxaldehído está protegido por un grupo protector, designado como PG en el esquema 1, por ejemplo tal como SEM, Boc o grupo tritilo, en condiciones de trabajo convencionales conocidas por la persona experta en la técnica, como se describe por ejemplo en "Protective Groups in Organic Synthesis", Greece et al., 3ª edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York). Si resultara aplicable, los dos isómeros Tau y Pi del imidazol protegido se obtienen y se usan sin distinción en las reacciones posteriores. El imidazol-2-carboxaldehído protegido posteriormente se transforma en la etapa (iv) en cianometilimidazol de fórmula (V) por medio de la reacción de la función aldehído con el anión de TOSMIC, formado por medio de adición de terc-butilato de potasio a una disolución TOSMIC en DME anhidro a baja temperatura (-50 °C) seguido de apertura de anillo del intermedio aniónico formado, 4-tosil-2-oxazolona, posteriormente se calienta la mezcla de reacción a reflujo en presencia de metanol para permitir la formación de la función acetonitrilo siguiendo el método descrito por parte de Van Leusen A. et al. (*Synthetic Comm*, 10(5) 1980, 399-403).

El fluoruro ácido o el imidazol de fórmula (IV) obtenidos al final de la etapa (ii), muy reactivos pero estables, posteriormente se hacen reaccionar, en la etapa (v), con un cianometilimidazol de fórmula (V), no sustituido o sustituido en la posición (4,5), en presencia de un equivalente de una base tal como hidruro de sodio o terc-butoxido de potasio, en un disolvente aprótico polar tal como THF o DMF, a una temperatura de -5 °C a temperatura ambiente, posteriormente se añade un segundo equivalente de la base usada y se somete a ciclado in situ el compuesto de fórmula (VI) que se forma, a temperatura ambiente, para proporcionar el compuesto de piridino-piridinona de fórmula (VII), tras la etapa (vi).

De acuerdo con el esquema 2, en la etapa (vii), se oxida un 2,4-dihalogeno-tolueno de fórmula (VIII) hasta el correspondiente derivado ácido (IX) usando un oxidante fuerte tal como permanganato de potasio a temperatura ambiente, o a una temperatura de 50 °C a 100 °C, con calentamiento convencional o calentamiento por microondas y en un disolvente aprótico tal como agua y en presencia de una base tal como piridina o por medio de otros métodos conocidos por la persona experta en la técnica, tal como los descritos en la siguiente patente: US 6.187.950. El ácido (IX), resultante de la etapa (vii), está mono-sustituido en la posición 2 con una amina de fórmula R_4-NH_2 (en la que R_4 es como se ha definido anteriormente con referencia a los compuestos de fórmula (I)), a temperatura ambiente, o a una temperatura de 50 °C hasta 100 °C, con calentamiento convencional o calentamiento por microondas y en un disolvente prótico tal como un alcohol, por ejemplo etanol, n-butanol, terc-butanol o agua. El

ácido (X), resultante de la etapa (viii), posteriormente se somete a ciclado en benzo-1,3-oxanzin-2,4-diona (XI) por medio de la acción de carbonildiimidazol o trifosgeno a temperatura ambiente, o una temperatura de 50 °C a 120 °C, con calentamiento convencional o calentamiento por microondas y en un disolvente aprótico tal como DMF, tolueno, THF, dioxano. El benzo-1,3-dioxano-2,4-diona (XI) posteriormente se trata con malonitrilo a temperatura ambiente, o a una temperatura de 50 °C a 120 °C, con calentamiento convencional o calentamiento por microondas en un disolvente aprótico tal como DMF, tolueno, dioxano y en presencia de una base tal como trietilamina, o piridina o por medio de otros métodos conocidos por una persona experta en la técnica, tal y como se describe por parte de Iminov et al. en *Synthesis* (2008) 1535, para obtener el nitrilo (XII). Este nitrilo (XII) resultante de la etapa (x) se hace reaccionar con aminoacetaldehído dietilacetal, en presencia de un catalizador de cobre tal como CuCl, a temperatura ambiente, o a una temperatura de 50 °C a 120 °C, con calentamiento convencional o calentamiento por microondas y en un disolvente aprótico tal como DME, DMF, tolueno, dioxano. El acetal (XIII) resultante de la etapa (xi) se somete posteriormente a ciclado para dar imidazol (XIV) usando condiciones ácidas fuertes tal como HCl (12 N) a temperatura ambiente, o a una temperatura de 50 °C a 120 °C, con calentamiento convencional o calentamiento por microondas en un disolvente aprótico tal como un alcohol, por ejemplo etanol, n-butanol, terc-butanol o agua.

Para obtener los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, se pueden usar dos métodos, descritos en el esquema 3, partiendo de intermedios halogenados de fórmula (VII) o (XIV).

Tras el primer método que conduce a un compuesto de fórmula (I), que es el objetivo de la presente invención, se usa el intermedio halogenado de fórmula (VII) o (XIV), en la etapa (xiii), ya sea en una reacción de acoplamiento de Sonogashira con un derivado apropiado de alcohol propargílico $R_1R_2CH(OR_3)C\equiv CH$ de fórmula (XVa) en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se ha definido anteriormente o en una reacción de acoplamiento de Suzuki con un ácido aril borónico apropiado de fórmula (XVb). Se lleva a cabo la reacción de Sonogashira (xiii) en presencia de un complejo de paladio (en estado de oxidación (0) o (II)) por ejemplo tal como $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, en presencia de yoduro de cobre, trietilamina, en un disolvente polar aprótico tal como THF o DMF, calentando de forma convencional entre 80 y 120 °C o por medio de calentamiento de microondas.

La reacción de Suzuki (xiii) se lleva a cabo en presencia de un complejo de paladio (en estado de oxidación (=) o (II)) por ejemplo tal como $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, Pd_2dba_3 , Xphos o $PdCl_2(dppf)$, en un disolvente polar prótico a aprótico tal como DME, etanol, DMF, dioxano o mezclas de estos disolventes, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, hidrógeno carbonato de sodio acuoso, o K_3PO_4 , calentamiento convencional entre 80 y 120 °C o calentamiento por microondas entre 130 y 170 °C.

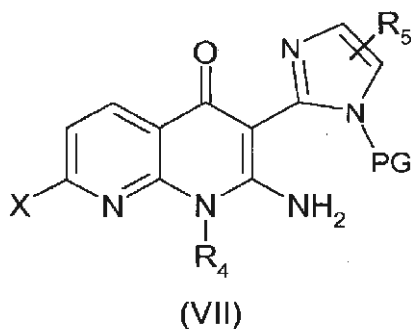
El producto de Sonogashira (XVIa) o Suzuki (XVIb) se desprotege de forma final, de acuerdo con una etapa convencional de desprotección (xiv), por ejemplo en presencia de un ácido tal como HCl (4 N) en dioxano o ácido trifluoroacético en un disolvente tal como etanol o diclorometano, a una temperatura entre -5 °C y 60 °C, para dar lugar al compuesto de fórmula (I).

Siguiendo el segundo método para obtener un compuesto de fórmula (I), que es el objeto de la presente invención, en primer lugar se somete a desprotección (xv) el intermedio halogenado de fórmula (VII) o (XIV), de acuerdo con el mismo procedimiento convencional que la etapa (xiv). Y se usa el compuesto desprotegido resultante (XVII) ya sea en una reacción de acoplamiento de Sonogashira con un derivado apropiado de alcohol propargílico $R_1R_2CH(OR_3)C\equiv CH$ (XVa) en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se ha definido anteriormente; o en una reacción de acoplamiento de Suzuki con un ácido aril borónico apropiado de fórmula (XVb), de acuerdo con las mismas condiciones que se han descrito anteriormente para la etapa (xiii). Ambas reacciones de acoplamiento conducen directamente al compuesto (I).

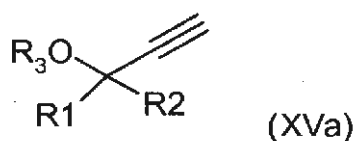
Si fuese necesario, durante las etapas de reacción presentadas en el esquema I, el grupo hidroxilo o determinadas funciones reactivas ubicadas en los grupos R_1 , R_2 y R_3 se pueden proteger de forma temporal con grupos protectores conocidos por los expertos en la técnica y como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene et al., 2ª edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

Un objetivo de la presente divulgación son también los compuestos de fórmula (VII) como se define en el Esquema I. Se pueden usar estos compuestos como intermedios de síntesis para los compuestos de fórmula (I).

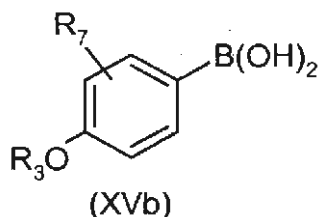
De acuerdo con otro de sus aspectos, un objetivo de la invención es también el proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I), caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



en la que X es cloro o bromo y R₄ y R₅ son como se ha definido anteriormente en la fórmula general (I), con un compuesto de fórmula general (XVa):



en la que R₁, R₂ y R₃ son como se ha definido anteriormente en la fórmula general (I), o se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (XVb):



en la que R₃ y R₇ son como se ha definido en la fórmula general (I),

se lleva a cabo una etapa convencional de desprotección antes o después de la reacción del compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula general (XVa) o el compuesto de fórmula general (XVb).

Los ejemplos que siguen describen la preparación de determinados compuestos de acuerdo con la invención. Estos ejemplos no son limitantes, y sirven únicamente para ilustrar la invención. Los números de los compuestos ilustrados se refieren a los de la Tabla 1. Los microanálisis elementales, los análisis de CL/EM y el espectro de IR y RMN confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

Ejemplo 1: (Compuesto N° 1)

2-Amino-1-etil-7-((3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]-naftiridin-4-ona

1.1: Ácido 6-cloro-2-etilamino-nicotínico

Se agitó una disolución de 18,0 g (84,4 mmol) de ácido 2,6-dicloronicotínico en 180 ml de una disolución de etilamina (70 % en agua) a temperatura ambiente durante 72 horas. Posteriormente, se evaporó el exceso de amina a presión reducida y se añadió una disolución acuosa de ácido acético de 10 % hasta que el producto precipita. El sólido de color beis se secó por filtración con centrifugación, se lavó con agua fría y se secó en un horno. Se obtienen 10,5 g de producto esperado.

Punto de fusión = 158-160 °C.

Rendimiento = 62 %.

1.2: Fluoruro de 6-cloro-2-etilamino-nicotinoilo

Se añadieron 2 ml (24,8 mmol) de piridina y 4,2 ml (49,8 mmol) de 2,4,6-trifluorotriazina a una suspensión de 5,0 g (24,8 mmol) de ácido 6-cloro-2-etilamino-nicotínico en 125 ml de diclorometano. Se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente y posteriormente se filtró. Se lavó el sólido con 50 ml de diclorometano y se lavó el filtrado dos veces con 60 ml de agua enfriada en hielo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 5,01 g de producto en forma de un aceite naranja que se usó sin purificación.

adicional.

Rendimiento = 99 %.

5 1.3: 1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído

Se lavó una suspensión oleosa de 20,8 g de hidruro de sodio en aceite mineral (50 %, 0,52 mol) libre de aceite mineral por medio de agitación con hexano 3 veces y se suspendió en 400 ml de DMF. Bajo agitación a temperatura ambiente, se añadieron 50,0 g (0,520 mol) de imidazol-2-carbaldehído a la suspensión. Trascurridas 1,5 horas, se añadieron 101,0 ml (0,572 mol) de cloruro de 2-(trimetilsilanil)etoximetilo y se agitó la reacción una hora adicional. Se añadió posteriormente agua en exceso a la suspensión y se sometió a extracción la mezcla de reacción tres veces con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida. A continuación, se purificó la materia prima por medio de cromatografía en columna (DCM) para dar lugar a 85,0 g (0,376 mol) del imidazol-2-carbaldehído con protección de SEM.

Rendimiento = 72 %

MH+ = 227,1 ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$, Mr = 226,35).

RMN 1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 9,83 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 5,75 (s, 2H); 3,58 (t, 2H); 0,95 (t, 2H); 0,02 (s, 9H).

20 1:4: [1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-acetonitrilo

Se disolvieron 1,73 g (8,84 mmol) de tosilmethylisocianida en 10 ml de DME y se enfrió hasta -60 °C. A esta temperatura, a continuación en primer lugar se añadieron 1,98 g de terc-butóxido de potasio a una disolución de 2,00 g (8,84 mmol) de 1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído en 5 ml de DME. Trascurridas 2 horas de agitación a -60 °C se permitió que la reacción alcanzara 0 °C y se añadieron 5 ml de metanol (123,60 mmol) a la disolución. Se agitó la reacción durante 24 horas adicionales a temperatura ambiente y durante 2 horas a 40 °C. Se añadió agua en exceso y se sometió a extracción la disolución 3 veces con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , tras la evaporación del disolvente a presión reducida se purificó la materia prima por medio de cromatografía en columna de fase inversa (agua 0,1 % TFA/acetonitrilo = 80/20 para dar lugar a 0,87 g (0,367 mol) de imidazol-acetonitrilo protegido con SEM.

Rendimiento = 41 %

MH+ = 238,1 ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OSi}$, Mr = 237,38).

RMN 1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7,66 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 5,53 (s, 2H); 4,52 (s, 2H); 3,55 (t, 2H); 0,92 (t, 2H); 0,02 (s, 9H).

1.5: 3-(6-Cloro-2-etilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-acrilonitrilo

Se añadieron 0,283 g (2,53 mmol) de terc-butilato de potasio, en pequeñas cantidades, a una disolución de 0 °C de 0,600 g (2,53 mmol) de [1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol-2-il]-acetonitrilo en 10 ml de THF anhidro. Se agitó la mezcla durante 45 minutos a temperatura ambiente, y posteriormente se enfrió de nuevo hasta 0 °C. A continuación, se añadió una disolución de 0,512 g (2,53 mmol) de fluoruro de 6-cloro-2-etilamino-nicotinoilo en 10 ml de THF y se agitó el medio a temperatura ambiente durante la noche, se enfrió de nuevo hasta 0 °C y se añadió un segundo equivalente de terc-butilato de potasio (0,283 g, 2,53 mmol). Trascurridas 2 h de agitación a temperatura ambiente, se añadieron 50 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se ajustó el pH a 7 con HCl 2 N y posteriormente se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 y se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se purificó de forma adicional la materia prima por medio de cromatografía en columna (DCM/Metanol = 90:10) dando lugar a 418 mg (rendimiento = 38 %) del compuesto del título como un intermedio que posteriormente se usó en la siguiente etapa.

MH+ = 421 ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{Si}$, Mr = 419,99)

1HRMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 13,35 (s, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,08 (t, 1H); 6,58 (d, 1H); 5,59 (s, 2H); 3,58 (t, 2H); 3,34 (dq, 2H); 1,13 (t, 3H); -0,03 (3s, 9H).

55 1,6: 2-Amino-7-cloro-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

Se añadieron 0,112 g (1 mmol) de terc-butilato de potasio, en pequeñas cantidades, a una disolución enfriada a 0 °C de 418 mg (1 mmol) del intermedio preparado bajo 1,53-(6-cloro-2-etilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-acrilonitrilo en 5 ml de THF anhidro. Se agitó la mezcla durante 48 h a temperatura ambiente después de lo cual se añadieron 50 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se ajustó el pH a 7 con HCl 2 N y se extrajo la mezcla de reacción tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 y se evaporaron los disolventes a presión reducida dando como resultado 400 mg del compuesto del título.

Rendimiento = 38 %

MH⁺ = 421 (C₁₉H₂₆ClN₅O₂Si, Mr = 419,99).

RMN 1H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8,50 (d, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,78 (s, 2H); 7,60 (s, 1H); 5,49 (s, 2H); 4,58 (q, 2H); 3,57 (t, 2H); 1,42 (t, 3H); 0,85 (t, 2H); -0,03 (3s, 9H).

5 1.7: (±)-2-Metil-but-3-in-1,2-diol

Se diluyó una disolución de cloruro de etilmagnesio de 0,5 M disponible comercialmente en tetrahidrofurano con 200 ml de tetrahidrofurano y se enfrió hasta 0 °C. Posteriormente, se añade una disolución de hidroxiacetona en 200 ml de tetrahidrofurano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió una disolución acuosa de NH₄Cl. Se extrajo la mezcla 3 veces con acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío (aproximadamente 200 mbar). Finalmente, se obtuvieron 20 g de producto esperado en forma de un aceite marrón, que se usó sin purificación posterior (rendimiento bruto cuantitativo) en forma racémica o se pudo separar en enantiómeros puros por medio de HPLC de preparación o columnas de HPLC quiral. Con el fin de obtener los enantiómeros ópticamente puros, se sometió la mezcla racémica correspondiente a cromatografía de preparación en una fase estacionaria quiral (columna Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm, 5 mm) usando, como fase móvil: bien CO₂/2-propanol (70 %/30 %) con un caudal de 60 ml/min a una presión de 100 bar o bien una mezcla de isohexano/etanol (70/30) con un 0,3 % de TFA y a un caudal de 120 ml/min.

Tras la elución y evaporación, se aisló cada enantiómero, y se determinaron la pureza química y la pureza enantiomérica por medio de métodos analíticos conocidos por los expertos en la técnica.

1.8: 2-Amino-1-etil-7-((3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

En un matraz de reacción de microondas relleno con argón, se introdujeron 500 mg (1,2 mmol) de 2-amino-7-cloro-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona, 204 mg (1,8 mmol) de (3R)-1-metoxi-2-metil-but-3-in-2-ol, 84 mg (0,120 mmol) de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), 30 mg (0,16 mmol) de yoduro de cobre (I), 2 ml de DMF (desgasificado), 2 ml de trietilamina (desgasificado) y se irradió en el microondas de tal forma que la mezcla de reacción se mantuvo a 120 °C durante 24 h. Se evaporaron los disolventes y se resuspendió el sólido en 3 ml de DMF y se filtró. Posteriormente, se purificó el filtrado por medio de HPLC dando como resultado 430 mg (0,702 mmol) de sal de TFA del compuesto del título.

Rendimiento = 59 %.

MH⁺ = 498,2 (C₂₅H₃₅N₅O₄Si, Mr = 497,67).

RMN 1H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8,39 (d, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,60 (s, 2H); 7,48 (d, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,50 (señal amplia, 2H); 3,52 - 3,40 (señal amplia, pico de agua + 4H); 1,48 (s, 3H); 1,25 (t, 3H); -0,12 (3s, 9H).

1.9: 2-Amino-1-etil-7-((3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

Se disolvieron 240 mg (0,4 mmol) de naftiridinona protegida con SEM de 1.8 a 0 °C en 1,2 ml de TFA y 1,2 ml de DCM. Se mantuvo la disolución a 3-5 °C durante la noche hasta que HPLC analítico mostró la desprotección completa de la naftiridinona. Se neutralizó la disolución por medio de adición de un exceso de disolución acuosa de NaHCO₃. Posteriormente, se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se purificó la materia prima obtenida de este modo sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 4:1) dando como resultado 143 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título no protegido.

MH⁺ = 368,2 (C₁₉H₂₁N₅O₃, Mr = 367,41).

RMN 1H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 13,15 (s, 1H); 11,55 (b s, 1H); 8,59 (d, 1H); 8,10 (b s, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,02 (s, 1H); 5,85 (s, 1H); 4,58 (señal amplia, 2H); 3,51 - 3,370 (señal amplia, pico de agua + 4H); 1,48 (s, 3H); 1,25 (t, 3H).

Rt (HPLC analítico): 4,806 min.

Ejemplo 2: (Compuesto N° 2)

2-Amino-1-propil-7-((3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

Usando el procedimiento descrito hasta la etapa 1,6, se sintetizó 2-amino-7-cloro-1-propil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona usando n-propilamina en lugar de etilamina en la etapa 1.1. Por medio de acoplamiento de este intermedio con (3R)-1-metoxi-2-metil-but-3-in-2-ol siguiendo una forma análoga al procedimiento resaltado en el ejemplo 1 se tuvo acceso al compuesto del título.

MH⁺ = 382,48 (C₂₀H₂₃N₅O₃, Mr = 381,44).

RMN 1H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ señales amplias: 8,45 (m, 1H); 7,4 (m, 3H); 5,85 (s, 1H); 4,58 (m, 3H); 3,51 - 3,370 (pico de agua + 4H); 1,70 (m, 2H); señales marcadas: 1,48 (s, 3H); 0,95 (t, 3H).

Rt (HPLC analítico): 4,98 min.

Ejemplo 3: (Compuestos N° 3, N° 27 y N° 28)

2-Amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona

2-Amino-7-((3R)3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona

2-Amino-7-((3S)3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona

3.1. 2-Amino-1-etil-7-(3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1,8-naftiridin-4(1H)-ona

Se obtuvo, siguiendo el procedimiento detallado resaltado en la etapa 1.8, usando el intermedio descrito en 1.6 (2-amino-7-cloro-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1,8-naftiridin-4(1H)-ona) y (±)-2-metil-but-3-in-1,2-diol, previamente preparado como en el procedimiento descrito en la etapa 1.7.

MH⁺ = 354,16 (C₁₈H₁₉N₅O₃, Mr = 353,38)

Rt (HPLC analítico): 4,48 min.

3.2. 2-Amino-1-etil-7-((3R)3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1,8-naftiridin-4(1H)-ona

2-Amino-1-etil-7-((3S)3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1,8-naftiridin-4(1H)-ona

Se sometió a purificación SFC quiral el compuesto racémico obtenido en la etapa 3.1, usando los métodos, SFC prep Berger, detección UV a 230 nm, fase estacionaria Chiralpak IC 20 x 250 nm 5 µm, fase móvil 65 % /35 % de CO₂ / (MeOH + 5 % de isopropilamina), 50 ml/min, 100 bar) dando lugar a la separación de dos enantiómeros.

Para los dos enantiómeros se controló la pureza quiral usando métodos SFC Chiral, Berger SFC, detección UV a 210 nm, fase estacionaria Chiralpak AD-H (250 mm x 4,6) 5 µm, fase móvil 65&35 % de CO₂ / (isopropanol + 0,5 % de isopropilamina), 2,4 ml/min, 100 bar.

Enantiómero R (tr = 6,9 min, pureza enantiomérica = 97,9 %)

Enantiómero S (tr = 5,9 min, pureza enantiomérica = 96,8 %)

3.3. 2-Amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona

2-Amino-7-((3R)3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona

2-Amino-7-((3S)3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona

Tras la etapa de desprotección de acuerdo con la etapa 1.9, se aislaron los compuestos 3, 27 y 28 en forma de polvo de color amarillo.

MH⁺ = 354,16 (C₁₈H₁₉N₅O₃, Mr = 353,38)

Tr = 0,77 min

RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13,15 (s, 1H); 11,55 (s l, 1H); 8,55 (d, 1H, J= 6,4 Hz); 8,10 (s l, 1H); 7,47 (d, 1H, J= 6,4 Hz); 7,15 (s, 1H); 7,02 (s, 1H); 5,6 (s, 1H); 5,1 (t, 1H, J= 6,4 Hz) 4,53 (d l, 2H); 3,49 (dd, 1H, J= 6,4; 10,4 Hz); 3,41 (dd, 1H, J= 6,4; 10,4 Hz) 1,48 (s, 3H); 1,27 (t, 3H, J= 7,2 Hz).

Se controló la pureza quiral para los dos enantiómeros usando los métodos Chiral SFC, Berger SFC, detección UV a 230 nm, fase estacionaria Chiralpak AD-H (250 mm x 4,6) 5 µm, fase móvil 60/40 % de CO₂ / (isopropanol + 0,5 % de isopropilamina), 2,4 ml/min, 100 bar.

Enantiómero R (tr = 8,37 min, pureza enantiomérica = 99,2 %)

Enantiómero S (tr = 7,29 min, pureza enantiomérica = 98,5 %)

Ejemplo 4: (Compuesto N° 4)

2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-piridin-2-il-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

Usando el intermedio descrito en 1.6 (2-amino-7-cloro-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona) y el acoplamiento a (±)-2-piridin-2-il-but-3-in-2-ol siguiendo el procedimiento detallado en el ejemplo 1 de forma análoga se obtuvo el compuesto del título.

MH+ = 401,21 (C₂₂H₂₀N₆O₂, Mr = 400,44).
Rt (HPLC analítico): 4,49 min.

Ejemplo 5 (Compuesto N° 5)

2-Amino-1-etil-7-[(3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-in-1-il]-3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

5.1: 4-Metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído:

Usando el procedimiento del ejemplo 1 etapa 1.3, partiendo de 4 g (36,3 mmol) de 4(5)-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído, 1,5 g (38 mmol) de hidruro de sodio 6,7 g (40 mmol) de cloruro de 2-(trimetilsilanil)etoximetil en 73 ml de DMF, se obtuvieron 8,7 g del compuesto del título en forma de aceite marrón (rendimiento cuantitativo).

MH+ = 241 (C₁₁H₂₀N₂O₂Si, 240,377).

5.2: [4-Metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-acetonitrilo

Mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 1, etapa 1.4, partiendo de 8,7 g (32,7 mmol) de 4-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído, 6,7 g (34,3 mmol) de TOSMIC y 7,3 g (65 mmol) de terc-butilato de potasio en disolución de DME anhidro (54 ml). Se obtuvieron 6,6 g de compuesto en forma de aceite amarillo como mezcla 70/30 de regioisómeros tau y pi.

Rendimiento = 80 %.

MH+ = 252 (C₁₂H₂₁N₃OSi₃, 251,404).

Tr = 6,38 y 6,55 min.

5.3: 2-Amino-7-cloro-1-etil-3-[4-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

Mismo procedimiento que en el ejemplo 1, etapa (1,5-1,6), partiendo de 6,3 g (25 mmol) del compuesto obtenido al final de la etapa 6.2, 5 g (25 mmol) del compuesto obtenido al final de la etapa 1,2 y 7,2 g (62 mmol) de terc-butilato de potasio en disolución de THF anhidro (83 ml). Se obtienen 4 g de producto, en forma de polvo beis, como mezcla de 80/20 de los 2 isómeros tau y pi, usados como mezcla en la siguiente etapa.

Rendimiento = 38 %.

Punto de fusión = 120 °C.

MH+ = 435 (C₂₀H₂₈ClN₅O₂Si, 434,013).

Tr = 10,5 y 10,6 min,

RMN 1H de ambos isómeros (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 (d, J=8,07 Hz, 2 H) 7,70 (s l, 2 H) 7,56 (s l, 2 H) 7,43 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 7,42 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 6,99 (m, 1 H) 6,84 (m, 1 H) 5,18 (s, 2 H) 5,17 (s, 2 H) 4,43 (q, J=6,85 Hz, 4 H) 3,19 (m, 2 H) 3,12 (m, 2 H) 2,25 (d, J=0,98 Hz, 3 H) 2,16 (d, J=0,98 Hz, 3 H) 1,24 - 1,29 (m, 6 H) 0,57 - 0,64 (m, 4 H) -0,22 (s, 9 H) -0,22 (s, 9 H)

5.4: 2-Amino-1-etil-7-[(3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-in-1-il]-3-[4-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8] naftiridin-4-ona

En un matraz de reacción de microondas relleno de argón, se calentaron 0,5 g (1,15 mmol) del compuesto obtenido al final de la etapa 5.3, 0,26 g (2,3 mmol) de (R)-1-metoxi-2-metil-but-3-in-2-ol, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), 22 mg (0,12 mmol) de yoduro de cobre (I), 3 ml de DMF (desgasificado), 3 ml de trietilamina (desgasificada) a 80 °C durante 3 horas. Se evaporaron los disolventes; se disolvió el sólido en acetato de etilo y se lavó de forma sucesiva con una disolución acuosa de NaHCO₃ saturado, y con HCl (1 N). Posteriormente, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. A continuación, se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (DCM/THF 95/5: MeOH (NH₄OH 1 %) de un 0 % a 10 %) dando como resultado 0,19 g del compuesto del título.

Rendimiento = 32 %

MH+ = 512 (C₂₆H₃₇N₅O₄Si, 511,695).

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,43 (d, J=7,91 Hz, 2 H) 7,69 (s l, 2 H) 7,55 (s l, 2 H) 7,41 (d, J=7,79 Hz, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 5,81 (s, 2 H) 5,18 (s, 4 H) 4,40 - 4,58 (m, 4 H) 3,47 (d, J=9,54 Hz, 2 H) 3,37 - 3,43 (m, 8 H) 3,19 (t, J=8,02 Hz, 2 H) 3,12 (t, J=8,08 Hz, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 1,47 (s, 6 H) 1,26 (t, J=6,57 Hz, 6 H) 0,54 - 0,67 (m, 4 H) -0,23 (s, 18 H)

5.5: 2-Amino-1-etil-7-[(3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-in-1-il]-3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

Se disolvieron 0,18 g (0,36 mmol) del compuesto obtenido al final de la etapa 5.4 a 0 °C en 1,7 ml de TFA y 1,7 ml de DCM. Se mantuvo la disolución a 3-5 °C durante la noche. Se neutraliza la disolución por medio de la adición de una disolución acuosa en exceso de NaHCO₃. A continuación, se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se purificó la materia prima por medio de cristalización en DCM y se obtuvieron 62 mg del compuesto del título desprotegido (rendimiento de 46 %).

MH⁺ = 382 (C₂₀H₂₃N₅O₃, 381,434).

RMN 1H (DMSO-d₆, 500 MHz): (los 2 topoisómeros sobre imidazol se detectan como relación 60/40) δ = 12,9-12,8 (2s, 1H) 11,6 (s l, 1H) 8,52 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 8,0 (s l, 1H) 7,42 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 6,84- 6,70 (2s, 1H) 5,8 (s, 1H) 4,56 (m, 2H) 3,46 (d, J=9,5 Hz, 1H) 3,3 (s, 3H) 3,4 (d, J= 9,5 Hz, 1H) 2,28-2,2(2s 3H) 1,47 (s,3H) 1,28 (t, J=6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 6: (Compuesto N° 6)**2-Amino-1-ciclopropilmetil-7-(3-hidroxi-pent-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona****6.1: Ácido 6-Cloro-2-(ciclopropilmetil-amino)-nicotínico**

En un tubo sellado, se añaden 3 g (42 mmol) de ciclopropilmetilamina a 3 g (14 mmol) de ácido 2,6-dicloronicotínico en una disolución de terc-butanol (14 ml), se sella el tubo y se calienta a 170 °C durante 30 minutos en un microondas Biotage Initiator. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluye en diclorometano (100 ml) y se lava con una disolución acuosa de un 10 % de ácido acético (12 ml). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra, se concentra y se seca a vacío, obteniéndose 3,4 g de producto en forma de aceite naranja. El rendimiento es cuantitativo.

MH⁺ = 227.

Tr = 4,54 min.

6.2: Fluoruro de 6-cloro-2-(ciclopropilmetil-amino)-nicotinoilo

Mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 1, etapa 1.2, partiendo de 0,334 g (1,4 mmol) del compuesto obtenido al final de la etapa 7.1 en disolución en 4 ml de diclorometano, 0,38 g (2,8 mmol) de fluoruro cianúrico, y 0,28 g (2,8 mmol) de trietilamina. El producto obtenido en forma de aceite verde, se usa sin purificación en la siguiente etapa.

6.3: 2-Amino-7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

Mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 1, etapa (1,5-1,6), partiendo del compuesto de materia prima obtenido al final de la etapa 6.2, 0,32 g (1,4 mmol) del compuesto obtenido al final de la etapa 1.3 en disolución en 5 ml de THF anhidro y 0,4 g (0,35 mmol) de terc-butilato de potasio. Se obtienen 0,56 g del producto en forma de polvo marrón.

Rendimiento = 90 %.

Punto de Fusión = 70 °C.

MH⁺ = 447 (C₂₁H₂₈ClN₅O₂Si).

Tr = 6,68 min.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 (d, J=8,05 Hz, 1 H) 7,67 (s l, 2 H) 7,43 (d, J=8,05 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=1,37 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=1,19 Hz, 1 H) 5,27 (s, 2 H) 4,38 (d, J=7,04 Hz, 2 H) 3,19 - 3,25 (m, 2 H) 1,21 - 1,32 (m, 1 H) 0,59 - 0,68 (m, 2 H) 0,45 - 0,57 (m, 4 H) -0,21 (s, 9 H)

6.4: 2-Amino-1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxi-pent-1-inil)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

Mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 5, etapa 5.4, partiendo de 0,5 g (1,2 mmol) del compuesto obtenido al final de la etapa 6.3, 0,22 g (2,5 mmol) de pent-4-in-3-ol, 43 mg (0,06 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), 23 mg (0,12 mmol) de yoduro de cobre (I), 3 ml de DMF (desgasificado), 3 ml de trietilamina (desgasificada). Se obtienen 0,19 g del compuesto del título.

Rendimiento = 30 %.

MH⁺ = 494 (C₂₆H₃₅N₅O₃Si 493,68).

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,44 (d, J=7,87 Hz, 1 H) 7,65 (s l, 2 H) 7,42 (d, J=7,87 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 5,63 (d, J=5,58 Hz, 1 H) 5,28 (s, 2 H) 4,38 - 4,52 (m, 3 H) 3,17 - 3,25 (m, 2 H) 1,67 - 1,76 (m, 2 H) 1,22 - 1,31 (m, 1 H) 1,01 (t, J=7,36 Hz, 3 H) 0,59 - 0,66 (m, 2 H) 0,44 - 0,57 (m, 4 H) -0,24 - 0,20 (m, 9 H)

6.5: 2-Amino-1-ciclopropilmetil-7-(3-hidroxi-pent-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

Seguendo el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 5, etapa 5.5, partiendo de 0,18 g (0,36 mmol) del compuesto obtenido al final de la etapa 7.4, en 1,7 ml de TFA y 1,7 ml de DCM, se obtienen 19 mg del compuesto del título.

Rendimiento = 15 %

Punto de fusión = 252 °C.

MH+ = 364 (C₂₀H₂₁N₅O₂, 363,419).

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,15 (s l, 1H) 11,5 (s l, 1H) 8,56 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 8,0 (s l, 1H) 7,45 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,15 (m, 2 H) 5,62 (s l, 1 H) 4,62 (m, 2H+1 H) 1,75 (m, 2 H) 1,34 (m, 1 H) 1,05 (t, J=7,36 Hz, 3 H) 0,5 (m, 2 H) 0,48 - (m, 2 H).

Ejemplo 7: (Compuesto N° 7)**2-Amino-1-etil-7-((R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-quinolin-4-ona****7.1: Ácido 2-fluoro-4-yodo-benzoico**

Se añadieron 13,39 g (84,74 mmol) de permanganato de potasio a una suspensión de 5 g (21,18 mmol) de 2-fluoro-4-yodo-tolueno y 25,13 g (317,77 mmol) de piridina en agua. Se calentó la mezcla y se agitó a 70 °C durante 18 horas. Como la reacción no concluyó, se añadieron 3,34 g (21,18 mmol) de permanganato de potasio a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante otras 6 horas a 70 °C. Posteriormente, se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de celite, que posteriormente se lavó con agua y acetato de etilo. Tras la decantación, se acidificó la fase acuosa hasta pH = 1 con una disolución acuosa de HCl 6 N. En primer lugar, se filtró un sólido blanco y se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases combinadas sobre MgSO₄ y se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se combinaron el sólido blanco filtrado y el sólido sometido a extracción con acetato de etilo para proporcionar 4,1 g.

Rendimiento = 73 %.

MH+ = 266,9 (C₇H₄FO₂).

RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13,49 (señal amplia, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,65 (d, 1H).

7.2: Ácido 2-etilamino-4-yodo-benzoico

Se mezclaron 3,5 g (13,16 mmol) de ácido 2-fluoro-4-yodobenzoico a 16,11 ml de disolución de etilamina (70 % en agua) en un tubo sellado. Se calentó el recipiente de reacción y se agitó a 125 °C durante 24 horas. Se borboteó nitrógeno a través de la mezcla de reacción para eliminar el exceso de etilamina. Posteriormente, se vertió la mezcla de reacción en una disolución de agua fría y se acidificó la mezcla hasta pH = 3-4 con ácido acético. A continuación, se filtró el sólido blanco resultante, se lavó con agua y se secó para proporcionar 2,2 g (7,55 mmol).

Rendimiento = 58 %.

MH+ = 291,8 (C₉H₁₀INO₂).

RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,5 (s l, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,11 (s, 1H); 6,9 (d, 1H).

7.3: 1-Etil-7-yodo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona

Se añadieron 0,785 g (2,65 mmol) de trifosgeno a temperatura ambiente a 2,2 g (7,55 mmol) de ácido 2-etilamino-4-yodo-benzoico en 30 ml de dioxano. Posteriormente, se calentó la mezcla de reacción y se agitó a 110 °C durante 2 horas. Se evaporó la disolución a sequedad y se re-evaporó dos veces tras 2 adiciones de 20 ml de tolueno para proporcionar 2,39 g (7,5 mmol) de un sólido.

Rendimiento = 100 %.

MH+ = 317,7 (C₁₀H₈INO₃).

RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H); 7,68 (s, 2H); 4,04 (m, 2H); 1,19 (t, 3H).

7.4: 2-Amino-1-etil-7-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carbonitrilo

Se añadieron 0,32 g (6,31 mmol) de malonitrilo y 1,45 g (14,35 mmol) de trietilamina a 2 g (6,31 mmol) de 1-etil-7-yodo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona disuelta en 25 ml de DMF. Se agitó la disolución durante 2 horas a 120 °C y tras la adición de 0,73 g (7,17 mmol) de trietilamina, durante otra 1 hora a 110 °C. A continuación, se evaporó DMF a presión reducida y se extrajo el residuo con una mezcla de agua y diclorometano. La filtración de esta mezcla proporcionó una primera fracción del compuesto esperado: 0,55 g (1,62 mmol).

Rendimiento = 26 %.

MH+ = 339,7 (C₁₀H₈INO₃).

RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,99 (s, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,7 (m, 2H); 4,21 (m, 2H); 1,20 (t, 3H).

7.5: 2-Amino-N-(2,2-dietoxi-etil)-1-etil-7-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxamida

Se añadieron 0,38 g (2,86 mmol) de dietilacetal de aminoacetaldehído y 0,155 g (1,57 mmol) de CuCl a 0,48 g (1,43 mmol) de 2-amino-1-etil-7-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carbonitrilo en 20 ml de DME. Se agitó y se irradió la disolución con microondas durante 0,5 horas a 100 °C.

Posteriormente, se filtró y se evaporó a sequedad. Posteriormente, se purificó la materia prima por medio de cromatografía en columna (DCM/MeOH: 9/1) para dar lugar a 0,57 g (1,2 mmol) de un sólido.

Rendimiento = 78 %.

MH⁺ = 473 (C₁₈H₂₅N₄O₃).

7.6: 2-Amino-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-7-yodo-1H-quinolin-4-ona

Se añadieron 0,37 ml de una disolución de HCl 12 N a 0 °C a una suspensión de 0,13 g (0,28 mmol) de 2-amino-N-(2,2-dietoxi-etil)-1-etil-7-yodo-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, se diluyó la mezcla de reacción con 0,55 ml de agua, se basificó con 0,32 ml de disolución de NaOH 1 N y 0,134 ml de disolución de NH₄OH. Posteriormente, se filtró la mezcla y se lavó el sólido resultante con agua, acetonitrilo y pentano para proporcionar 0,08 g (0,21 mmol) de un sólido marrón.

Rendimiento = 76 %.

MH⁺ = 381 (C₁₄H₁₃N₄O).

7.7: 2-Amino-1-etil-7-((R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-quinolin-4-ona

Se mezclaron 0,43 mg (1,15 mmol) de 2-amino-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-7-yodo-1H-quinolin-4-ona, 0,262 g (23 mmol) de (R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-ino y 0,397 g (3,45 mmol) en 15 ml de DMF. Se hizo pasar argón a través de esta disolución durante 10 minutos. Tras la adición de 0,126 mg (0,17 mmol) de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio y 0,033 mg (0,17 mmol) de yoduro de cobre, se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 6 horas. Posteriormente, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se vertió el residuo en una mezcla de DCM y agua. Se filtró el sólido insoluble negro (100 mg). Se extrajo la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se evaporaron los disolventes a presión reducida. A continuación, se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (DCM/MeOH/NH₄OH ac.: 9/1/0,1) para dar lugar a 0,80 g (1,2 mmol) de un sólido amarillo. Se recrystalizó este sólido en diclorometano para dar lugar a 0,02 g de un sólido beis.

Rendimiento = 4,5 %.

MH⁺ = 367 (C₂₀H₂₂N₄O₃, 366,419).

RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13,19 (s, 1H); 8,27 (d, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,02 (s, 1H); 6,94 (señal amplia, 2H); 4,36-4,28 (señal amplia, 2H); 3,45 - 3,25 (señal amplia, pico de agua + 4H); 1,46 (s, 3H); 1,31 (t, 3H)

Ejemplo 8: (Compuesto N° 8)

2-Amino-7-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

8.1: 2-Amino-7-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

En un matraz de fondo redondo se agitaron 0,3 g (0,71 mmol) de 2-amino-7-cloro-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona, 0,185 g (1,07 mmol) de ácido 3-cloro-4-hidroxi-fenilborónico, 0,098 g (0,11 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), 0,030 mg (0,011 mmol) de triciclohexil fosfina, 0,303 g de fosfato de potasio tribásico y 8 ml de dioxano/agua (50/50) (desgasificado) y se calentó a 85 °C durante 8 h. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (DCM/MeOH: 9/1) para proporcionar 0,4 g de un sólido marrón. Se consideró este sólido sin purificación adicional para la siguiente etapa.

8.2: 2-Amino-7-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

Se disolvieron 400 mg (0,59 mmol) de 2-amino-7-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona impuro en 20 ml de DCM. A 0 °C, se añadieron 3,39 g de TFA y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se neutraliza la disolución por medio de la adición de un exceso de disolución acuosa de NaHCO₃. Posteriormente, se extrae la mezcla de reacción tres veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se purificó la materia prima obtenida de este modo sobre gel de sílice (DCM:MeOH:NH₄OH = 4:10:1) dando lugar a 0,035 g del compuesto del título no protegido.

Rendimiento para 2 etapas = 13 %.

MH+ = 382 (C₁₉H₁₆ClN₅O₂, 381,821).

RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13,19 (s, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,2 (s, 1H); 8,04 (dd, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,3 (s, 1H); 4,72-4,66 (m, 2H); 1,37 (t, 3H).

5 **Ejemplo 9: (Compuesto N° 9)**

2-Amino-1-etil-7-[3-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-but-1-inil]-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

9.1: 2-Amino-1-etil-7-cloro-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8] naftiridin-4-ona

Se disolvieron 2-amino-7-cloro-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona (1,0 g, 2,38 mmol) en 30 ml de diclorometano. Se añadieron 30 ml de ácido trifluoroacético y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h, hasta que HPLC analítico mostró el consumo completo del material de partida. Se retiraron los disolventes a presión reducida, y se añadió acetato de etilo al residuo. Se lavó la disolución con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se recogió el precipitado formado por medio de filtración, posteriormente se secó durante la noche a 40 °C a vacío, dando como resultado 574 mg de polvo beis.

Rendimiento = 83 %.

RMN 1H (DMSO-d₆, 600 MHz): δ (ppm) 13,09 (s, 1H); 8,57 (d, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,03 (s, 1H); 4,51 (c l, 2H); 1,29 (t, 3H).

9.2: 2-Amino-1-etil-7-[3-(2-fluorofenil)-3-hidroxibut-1-inil]-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

Se añadieron yoduro de cobre (I) (23,7 mg, 0,012 mmol), N-etilmorfolina (130 µl, 1,04 mmol) y 2-(2-fluorofenil)but-3-in-2-ol (76 µl, 0,52 mmol) a 2,5 ml de DMF. Se desgasificó la mezcla con argón. Se añadieron complejo 1:1 de cloruro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) con diclorometano (5,6 mg, 0,01 mmol) e intermedio 20.1 (100 mg, 0,35 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C bajo atmósfera de argón durante 2 h, hasta que no se observó material de partida restante en CLEM. Se añadió acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica de forma sucesiva con agua, disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida. A continuación, se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (DCM/MeOH/NH₄OH ac.: 100/0/0 → 95/5/0,5) para dar lugar a 30 mg de polvo blanquecino.

Rendimiento = 21 %.

MH+ = 418.

Rt = 0,57 min (C₂₃H₂₆FN₅O₂, 417,442).

RMN 1H (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 13,10 (s l, 1H); 8,54 (d, 1H); 7,72 (dt, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,25-7,19 (m, 2H); 7,13 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 6,62 (s, 1H); 4,54 (c l, 2H); 1,84 (s, 3H); 1,27 (t, 3H).

40 **Ejemplo 10: (Compuesto N° 12)**

2-Amino-7-(3-hidroxipent-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1-(2-metoxietilo)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

Procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, etapa 1 y 2, partiendo de la etapa 1 a partir de 2-metoxietenamina en lugar de ciclopropilmetilamina y posteriormente siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 20 etapa 2, partiendo de pent-1-in-3-ol en lugar de 2-(2-fluorofenil)but-3-in-2-ol. Se obtienen 15 mg de producto en forma de polvo.

MH+ = 368.

Rt = 0,46 min (C₁₉H₂₁N₅O₃ 367,407).

Ejemplo 11: (Compuesto N° 19)

2-Amino-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-7-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-fenil-but-1-inil)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

11.1: 2-Amino-1-etil-7-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-fenil-but-1-inil)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8] naftiridin-4-ona

Mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 5, etapa 5.4, partiendo de 0,4 g (0,95 mmol) de 2-amino-7-cloro-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona, 0,4 g (1,9 mmol) de 1,1,1-trifluoro-2-fenil-but-3-in-2-ol, 33 mg (0,05 mmol) de dicloruro de bis(triflenilfosfino)paladio (II), 18 mg (0,1 mmol) de yoduro de cobre (I), 3 ml de DMF (desgasificado), 3 ml de trietilamina (desgasificada). Se obtuvieron 0,15 g del compuesto del título.

Rendimiento = 30 %.

MH+ = 584 (C₂₉H₃₂N₅O₃Si).

RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,52 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 2 H) 7,72 (s l, 2 H) 7,64 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,46 - 7,57 (m, 3 H) 7,33 (d, J=1,34 Hz, 1 H) 7,10 (d, J=1,34 Hz, 1 H) 5,28 (s, 2 H) 4,44 - 4,57 (m, 2 H) 3,16 - 3,27 (m, 2 H) 1,28 (t, J=6,91 Hz, 3 H) 0,57 - 0,69 (m, 2 H) -0,22 (s, 9 H)

11.2: 2-Amino-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-7-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-fenil-but-1-inil)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

Mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 5, etapa 5.5, partiendo de 0,145 g (0,25 mmol) del compuesto obtenido al final de la etapa 21.1, en 1,2 ml de TFA y 1,2 ml de DCM. Se obtienen 97 mg del compuesto del título.

Rendimiento = 86 %.

Punto de fusión = 260 °C.

MH+ = 454 (C₂₃H₁₈F₃N₅O₂).

Rt= 7,29 min.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,12 (s l, 1 H) 11,58 (s l, 1 H) 8,63 (d, J=7,87 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,19 (s l, 1 H) 7,77 - 7,82 (m, 2 H) 7,66 (d, J=7,87 Hz, 1 H) 7,46 - 7,55 (m, 3 H) 7,14 (s l, 2 H) 4,57 (q, J=6,59 Hz, 2 H) 1,30 (t, J=7,00 Hz, 3 H)

Se preparan los compuestos 10 y 11 con un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6.

Se preparan los compuestos 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 25 con un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 10.

Se preparan los compuestos 22, 23 y 24 con un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 11.

Se prepara el compuesto 29 con un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1.

Equipamiento usado para los Ejemplos 5 y 6

Aparato microondas: Biotage, iniciador

Método analítico CL/UV/EM detección de Tiempo de Retención (Rt)

Método analítico CL/UV/EM usado para analizar los compuestos (Rt) 1, 2, 3 y 4:

Columna: Merk Chromolith performance RP18e, 100 x 4,6 mm, 3,5 µm

Disolvente A: H₂O/TFA (99,9/0,1)

Disolvente B: ACN/TFA (99,9/0,1)

Caudal: 2 ml/min

Gradiente (A/B): 98/2 (0 min) a 0/100 (8 min) a 98/2 (10 min)

Detección: 254,16 nM

Método analítico CL/UV/EM usada para analizar el compuesto (Rt) 9, 12, 13, 14, 17, 18 y 20

Ionización por electropulverización UPLC SQD, modo positivo (30V)

Columna: Ascentis Express 50 x 2,1 mm 2,7 µm, T= 55 °C

Disolvente A: H₂O+0,02 % TFA

Disolvente B: CH₃CN+0,014 % TFA

Caudal: 1 ml/min

Gradiente (A/B v/v): 98/2 (t=0 min), 2/98 (t=1 min), 2/98 (t=1,3 min), 98/2 (t=1,33 min), próxima inyección (t=1,5 min)

Detección: 220 nm

Método analítico usado para analizar los compuestos 5, 6, 10, 11, 19, 22, 23 y 24:

Cadena HPLC: Serie 1100, Espectrómetro de masas MSD SL (Agilent)

Soporte lógico: Chemstation versión B.01.03 de Agilent

Modo de Ionización: Electropulverización, modo positivo ESI+

Intervalo de masas: 90-1500 uma

Columna: Symmetry C18 3,5 µm (2,1 x 50 mm) (Waters) T= 25 °C, pH: 3

Eluyentes: A: H₂O + 0,005 % TFA / B: CH₃CN + 0,005 % TFA

Flujo: 0,4 ml/min

Gradiente: de 0 a 10 min de 0 a 100 % de B y de 10 a 15 min 100 B%

Detección: 220 nm

Método analítico CL/UV/EM usada para analizar el compuesto (Rt) 7, 8, 15, 16, 21, 25, 26:

Ionización por Electropulverización UPLC LCT, modo positivo (15V,30V)

Soporte lógico : Masslynx V4.1

Columna: Acquity UPLC BEH C1850x2,1 mm 2,7 μ m, T=40 °C

Disolvente A: H₂O+0,05 % TFA

Disolvente B: CH₃CN+0,035 % TFA

Caudal : 1 ml/min

Gradiente (A/B v/v): 98/2 (t=0 min), 0/100 (t=1,6 min), 0/100 (t=2,1 min), 98/2 (t=2,5 min), próxima inyección (t=3 min)

Detección: a 220 nm

RMN

Se obtuvieron los espectros de RMN ¹H usando espectrómetros de RMN Bruker 250, 300, 400 o 600 MHz en DMSO-d₆, usando el pico de DMSO-d₅ como referencia interna. Los cambios químicos δ se expresan en partes por millón (ppm).

Se expresan las señales observadas como se muestra a continuación: s = singlete; d = doblete; t = triplete; q = cuadruplete; m = multiplete o singlete grande; br = amplio; H = protón.

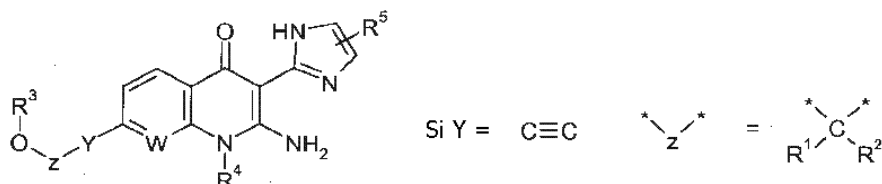
Puntos de fusión

Se midieron los puntos de fusión por debajo de 260 °C con un banco Kofler y los puntos de fusión por encima de 260 °C con un instrumento de Buchi B-545.

Poderes rotatorios

Se midieron los poderes rotatorios en un polarímetro del tipo: Polarímetro Perkin-Elmer, energía de 55 μ A.

Tabla 1



Compuesto	W	Y	Z		R ₃	R ₄	R ₅	Quiralidad	CLEM: MH ⁺ (Rt)
			R ₁	R ₂					
1	N	C≡C	CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	H	R	368,2 (0,59 min)
2	N	C≡C	CH ₂ OCH ₃	Me	H	n-Pr	H	R	382,5 (1,0 min)
3	N	C≡C	-CH ₂ OH	Me	H	Et	H	Rac.	354,16 (0,78 min)
4	N	C≡C	-3-piridilo	Me	H	Et	H	Rac.	401,21 (1,85 min)
5	N	C≡C	CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	Me	R	382 (1,01 min)
6	N	C≡C	Et	H	H		H	Rac.	364 (5,96 min)
7	CH	C≡C	CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	H	R	367 (0,58 min)
8	N		Enlace		H	Et	H		382 (1,26 min)
9	N	C≡C	2-fluoro-fenilo	Me	H	Et	H	Rac.	418 (0,57 min)
10	N	C≡C	H	Et	H		H	Rac.	378 (0,57 min)
11	N	C≡C	Et	H	H	(CH ₂) ₃ OCH ₃	H	Rac.	382 (6,32 min)

12	N	C≡C	Et	H	H	$^-(CH_2)_2OCH_3$	H	Rac.	368 (5,64 min)
13	N	C≡C			H	Et	H		350 (0,47 min)
14	N	C≡C			H	Et	H		364 (0,5 min)
15	N	C≡C	Me	Me	H	Et	H		338 (0,63 min)
16	N	C≡C	Me	Et	H	Et	H	Rac.	352 (0,67 min)
17	N	C≡C	fenil	Me	H	Et	H	Rac.	400 (0,57 min)
18	N	C≡C	3-fluorofenilo	Me	H	Et	H	Rac.	418 (0,59 min)
19	N	C≡C	fenil	CF ₃	H	Et	H	Rac.	453 (7,73 min)
20	N	C≡C	ciclopropilo	Me	H	Et	H	Rac.	364 (0,49 min)
21	N	C≡C	2-tienilo	Me	H	Et	H	Rac.	406 (1,19 min)
22	N	C≡C	H	Me	H	Et	H	Rac.	324 (4,82 min)
23	N	C≡C	H	Et	H	Et	H	Rac.	338 (5,26 min)
24	N	C≡C	<i>n</i> -propilo	H	H	Et	H	Rac.	352 (5,81 min)
25	N	C≡C	isopropilo	H	H	Et	H	Rac.	352 (0,69 min)
26	N	C≡C	fenil	H	H	Et	H	Rac.	386 (0,74 min)
27	N	C≡C	-CH ₂ OH	Me	H	Et	H	R	354,16 (0,77 min)
28	N	C≡C	-CH ₂ OH	Me	H	Et	H	S	354,16 (0,77 min)
29	N	C≡C	CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	H	S	368,2 (0,59 min)

Los compuestos de acuerdo con la invención fueron el objetivo de los ensayos farmacológicos para determinar su efecto inhibitor sobre la autofosforilación de VEGFR-3, así como también su actividad ex vivo descrita en el ensayo siguiente.

5

Efecto de los compuestos sobre la auto-fosforilación VEGFR-3 en células HEK

Se cuantificaron los efectos de los compuestos en el bloqueo de la autofosforilación de VEGFR-3 por medio de ELISA tras la sobre-expresión de VEGFR-3 en células HEK. Se mantuvieron las células HEK293T en MEM complementado con un 10 % de suero de ternera fetal (FCS) y glutamina. El día después de la transfección, se sembraron 104 células/pocillo en placas de 48 pocillos y se llevó a cabo la transfección usando Eugene-6 (Roche, Basel). Se pre-incubó Eugene-6 (18 µl) durante 5 min con 282 µl de optimem. Posteriormente, se añadieron 3 µg de ADN correspondiente a VEGFR-3-Flag y se dejó a temperatura ambiente durante 10 min antes de la distribución de 200 µl en las células HEK. Transcurridas 24 h, se retiró el medio y se sustituyó por uno nuevo sin suero y se incubó durante 1 h con diferentes concentraciones (que variaron de 3 a 1000 nM) de cada compuesto. Tras 30 minutos adicionales de incubación con Ortovanadato (0,4 mM), se lavaron las células con PBS frío complementado con ortovanadato y posteriormente se sometió a lisis con 300 µl de tampón de RIPA. A continuación, se centrifugaron los lisatos durante 10 min a 10000 g. Se distribuyeron los sobrenadantes (75 µl) por duplicado en placas de 96 pocillos pre-revestidas con anti-Flag y se dejó durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras 3 lavados con tampón de TBS que contenía 0,5 % de tween 20, se añadió anti-fosfo-tirosina conjugada con el HRP y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se lavaron los pocillos 3 veces con tampón TBS que contenía tween 20 (0,5 %) y MgCl₂ (2 mM). Se detuvo la reacción con 50 µl de H₂SO₄ (2 N) y se leyó la señal en Envision a 485 y 530.

Se analizaron las curvas de concentración-respuesta con un soporte lógico interno Biostat@t-SPEED v2.0 usando un modelo logístico de 4 parámetros de acuerdo con Ratkovsky y Reedy (Ratkovsky DA., Reedy TJ. Choosing near-linear parameters in the four parameters logistic model radioligands and related assays. Biometrics 1986 Sep 42(3): 575-82).

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad inhibitora sobre la autofosforilación de VEGFR-3 y exhiben valores de IC₅₀ menores de 1 µM en la autofosforilación de células HEK, en particular entre 1 y 500 nM, más particularmente entre 1 y 100 nM.

A modo de ejemplo, la Tabla 2 siguiente muestra los valores de IC₅₀ de algunos de los compuestos de la Tabla 1.

35

Tabla 2

No. del compuesto	IC ₅₀ (nM)
1	25
2	18
3	125
4	40
5	45

6	85
7	19
8	73
9	16
10	37
11	334
12	166
13	41
14	200
15	27
16	119
17	13
18	36
19	14
21	24
22	38
23	19
24	85
25	303
26	120
27	47
28	153
29	145

Los inhibidores de VEGFR-3 tirosina quinasa de acuerdo con la invención presentan una buena actividad ex vivo usando un ensayo que mide la inhibición de la autofosforilación de VEGFR3, incluso mejor que uno de los inhibidores de la técnica anterior.

5

Ensayo ex vivo

Protocolo para administración de los productos a los ratones:

- 10 Se preparan los productos en un mortero con Tween 80 de un 0,5 % y metilcelulosa de un 0,6 % en cantidad suficiente para volumen final. Se administran las suspensiones por medio de sonda nasogástrica (10 ml/kg) a ratones Balb/c macho de 8 a 15 semanas de vida. Tres horas o 6 horas después de la administración oral individual de 30 mg/kg, se anestesiaron los animales con pentobarbital y se tomaron muestras de sangre (400 µl) a partir de la vena cava y se transfirieron a tubos de vidrio que contenían heparina de litio. Tras la centrifugación (1500-2000 g durante 10 minutos), se congelaron las muestras de plasma a una temperatura próxima a -20 °C hasta el análisis.

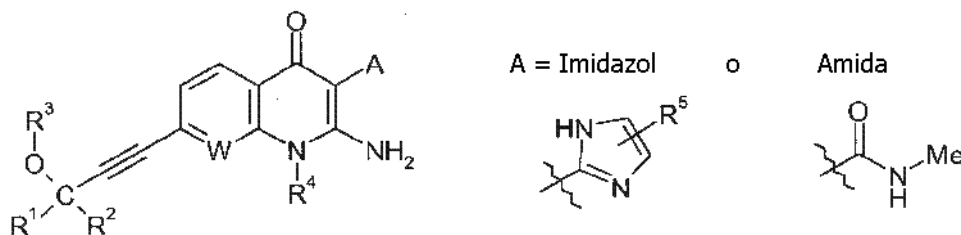
- 15 Con el fin de detectar la actividad ex vivo de los productos en los plasmas, los inventores usaron el ensayo de autofosforilación en células HEK descrito con anterioridad. Con esta finalidad, se incubaron las células sometidas a transfección con plasma (10 %) en lugar de los compuestos. Se expresan los resultados como porcentaje de inhibición de autofosforilación de VEGFR-3 en comparación con las células no tratadas (autofosforilación máxima) y en células no sometidas a transfección (fondo).

- 20 La Tabla 3 siguiente recoge la actividad ex vivo de los compuestos de la invención. Los resultados se expresan como porcentaje de inhibición de auto-fosforilación de VEGFR-3 en células HEK, en presencia de una muestra de plasma recogida (en cada momento), tras cada una de las administraciones orales (p.o.) de los compuestos. Con el fin de evaluar el aumento de esta actividad para los compuestos de la invención, la tabla 3 lleva a cabo una comparación con los compuestos de la técnica anterior (Documento WO 2009/007535) y se sometieron a la misma medición.

- 25

Tabla 3

- 30 Comparación de la actividad ex vivo entre los compuestos de la presente invención y el compuesto correspondiente de la técnica anterior tras la administración p.o. a ratones Balb/c macho.



Ej	W	Y	Z		R ³	R ⁴	R ⁵	Quiralidad	A	Inhibición ex vivo (%) en el momento	
			R ¹	R ²							
1	N	C≡C	-CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	H	R	Imidazol	83 %, 6 h	
1'									Amida	40 %, 6 h	
3	N	C≡C	-CH ₂ OH	Me	H	Et	H	Rac.	Imidazol	51 %, 3 h	
3'									Amida	0 %, 3 h	
4	N	C≡C	-3-piridyl	Me	H	Et	H	Rac.	Imidazol	28 %, 6 h	
4'									Amida	0 %, 6 h	
5	N	C≡C	-CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	Me	R	Imidazol	86 %, 6 h	
5'							H		Amida	40 %, 6 h	
13	N	C≡C			H	Et	H		Imidazol	23 %, 6 h	
13'									Amida	17 %, 6 h	
16	N	C≡C	Me	Et	H	Et	H	Rac.	Imidazol	48 %, 3 h	
16'									Amida	20 %, 3 h	
17	N	C≡C	fenilo	Me	H	Et	H	Rac.	Imidazol	37 %, 6 h	
17'									Amida	5 %, 6 h	
22	N	C≡C	H	Me	H	Et	H	Rac.	Imidazol	26 %, 6 h	
22'									Amida	0 %, 3 h	

Por tanto, parece que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad inhibidora sobre la autofosforilación de VEGFR-3 y, por tanto, se pueden usar en la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos que inhiben VEGFR-3.

5 El aumento de la exposición del compuesto, en particular la biodisponibilidad, es uno de los criterios para aumentar la inhibición ex vivo de la autofosforilación de VEGFR-3 del compuesto de la invención.

10 Los inhibidores de VEGFR-3 tirosina quinasa de acuerdo con la invención presentan una buena biodisponibilidad, incluso mejor que la de uno de los inhibidores de la técnica anterior.

La biodisponibilidad se refiere al alcance y la tasa con la cual el resto activo (fármaco o metabolito) penetra en la circulación sistémica, teniendo acceso de este modo al sitio de acción.

15 La biodisponibilidad de un fármaco se determina en gran medida por medio de las propiedades de la forma de dosificación (que depende en parte de su diseño y fabricación), en lugar de por las propiedades fisicoquímicas del fármaco, que determinan el potencial de absorción. Las diferencias en la biodisponibilidad entre formulaciones de un fármaco dado pueden tener importancia clínica; de este modo, el saber si las formulaciones son equivalentes resulta esencial.

20 La biodisponibilidad se usa para describir la fracción de una dosis administrada de un fármaco no modificado que alcanza la circulación sistémica, una de las principales propiedades farmacocinéticas de los fármacos. Por definición, cuando se administra una medicación por vía intravenosa, su biodisponibilidad es de un 100 %. No obstante, cuando se administra por otras rutas (tales como oral), su biodisponibilidad disminuye (debido a la absorción incompleta y metabolismo de primer-paso) o puede variar de un paciente a otro (debido a la variación entre individuos). La biodisponibilidad es una de las herramientas esenciales en farmacocinética, ya que se debe considerar cuando se calculan las dosificaciones para las rutas de administración intravenosas.

30 De este modo, de acuerdo con otro de sus aspectos, un objetivo de la invención son los medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de éste último con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, y también un enantiómero o un diastereoisómero, incluyendo una de sus mezclas, del compuesto de fórmula (I).

Otro aspecto de la invención comprende una combinación de al menos un compuesto de acuerdo con la invención y al menos un agente terapéutico.

Específicamente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o en forma de una mezcla de al menos un agente terapéutico que pueden estar seleccionado entre:

- agentes alquilantes
- agentes de intercalado
- agente antimicrotúbulos
- antimitóticos,
- antimetabolitos,
- agentes antiproliferación,
- antibióticos,
- agentes inmunomoduladores,
- anti-inflamatorios,
- inhibidores de quinasa,
- agentes anti-angiogénicos,
- agentes anti-vasculares,
- hormonas de estrógenos y andrógenos.

También es posible combinar los compuestos de acuerdo con la invención con tratamiento de radiación.

Las combinaciones de los compuestos de la invención con los agentes terapéuticos mencionados anteriormente y/o radiación son otro objetivo de la presente invención.

Los agentes terapéuticos mencionados anteriormente y/o la radiación se pueden administrar de forma simultánea, por separado o de forma secuencial. El tratamiento se ajusta por parte del médico de acuerdo con el paciente objeto de tratamiento.

Estos medicamentos se usan terapéuticamente, en particular en el tratamiento y/o prevención:

- de cáncer y sus metástasis, tales como glioblastomas, mielomas múltiples, síndromes mielodisplásicos, sarcomas de Kaposi, angiosarcomas cutáneos, tumores sólidos, linfomas, melanomas, cáncer de pecho, cáncer colorectal, cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de células no pequeñas, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de cerebro y cuello, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer del tracto respiratorio y pecho, otros tumores que expresan VEGFR-3 o que implican un proceso de angiogénesis o linfangiogénesis,

- de enfermedades proliferativas no oncológicas y angiogénesis patológica ligadas a VEGFR-3, tales como artrosis, restenosis, soriasis, hemangiomas, linfangiomas, glaucomas, glomerulonefritis, nefropatías diabéticas, nefroesclerosis, síndromes microangiopáticos trombóticos, cirrosis hepática, aterosclerosis, rechazo en el trasplante de órganos, enfermedades oculares que implican un proceso de angiogénesis o linfangiogénesis, tales como retinopatía diabética o degeneración macular,

- o cualquiera en el tratamiento y prevención de la inflamación (crónica o no crónica) de infección con microorganismos y de enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide,

- o cualquiera en el tratamiento de enfermedades extrañas tales como linfangioleiomiomatosis.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un hidrato o solvato de dicho compuesto, y también al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes están seleccionados de acuerdo con la forma farmacéutica y el método de administración deseado, a partir de los excipientes usuales que se conocen por parte de los expertos en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el ingrediente activo de fórmula (I) anterior, o una de sus posibles sales, solvatos o hidratos, se puede administrar en una forma de administración unitaria, en forma de mezcla con excipientes farmacéuticos convencionales, a animales y a seres humanos para el tratamiento o la prevención de los trastornos o las enfermedades anteriores.

Las formas de administración unitaria apropiadas comprenden formas de administración oral tales como comprimidos o cápsulas de gel duras o blandas, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular e intranasal para administración por medio de formas de

administración de inhalación, tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración rectal e implantes. Para aplicación tópica, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en cremas, geles, pomadas o lociones.

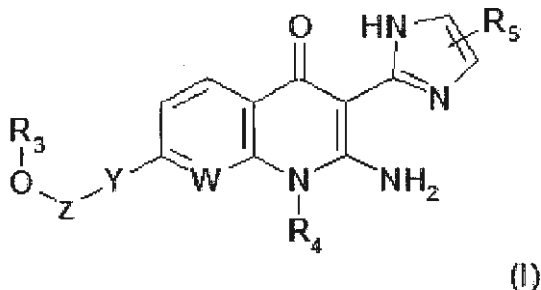
- 5 A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto de acuerdo con la invención en forma de comprimido puede comprender los siguientes componentes:

Compuesto de acuerdo con la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa de sodio	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

- 10 La presente divulgación también se refiere a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que corresponde a la fórmula (I):



en la que:

- W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH;
- Y representa un grupo alquilileno-C₂-C₃, 1,4-fenileno opcionalmente sustituido con R₇ que representa uno o más átomos de halógeno;
- Z representa un enlace o un grupo CR₁R₂;
- R₁ y R₂, de forma independiente uno de otro, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo trifluorometilo, un grupo (CH₂)_n-OR₆, cicloalquilo-C₃-C₇, un heteroarilo o un arilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- R₁ y R₂ pueden formar juntos, con el átomo de carbono que les porta, un cicloalquilo-C₃-C₇;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno;
- R₄ representa un grupo seleccionado entre un grupo alquilo-C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, cicloalquilo-C₃-C₇ o alquilo-C₁-C₆ opcionalmente sustituido por un cicloalquilo-C₃-C₇;
- R₅ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆;
- R₆ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆;
- n es igual a 1, 2 o 3.

en forma de una sal de adición de ácidos o de bases.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH, más particularmente un átomo de nitrógeno, en forma de una sal de adición de ácidos o de bases.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado por que Y representa un grupo alquilileno-C₂-C₃, más particularmente etilileno, en forma de una sal de adición de ácidos o de bases.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que:

- Z representa un enlace, un grupo CR₁R₂; más particularmente un grupo CR₁R₂;
- R₁ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, cicloalquilo C₃-C₇, un arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros;
- R₂ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un trifluorometilo;
- R₆ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
- n es igual a 1, 2 o 3;

en forma de una sal de adición de ácidos o bases.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que R₄ representa un grupo seleccionado entre un grupo alquilo-C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, cicloalquilo-C₃-C₇ o alquilo-C₁-C₆ opcionalmente sustituido por cicloalquilo-C₃-C₇, preferentemente R₄ representa un grupo alquilo-C₁-C₆, y más particularmente un etilo, en forma de sal de adición de ácidos o bases.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que R₅ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, más particularmente un átomo de hidrógeno, en forma de sal de adición de bases o ácidos.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que:

- W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

- Y representa un grupo alquilo-C₂-C₃ o 1,4-fenileno opcionalmente sustituido con R₇ que representa un átomo de halógeno;
- Z representa un enlace, un grupo CR₁R₂;
- R₁ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁-C₆, un grupo (CH₂)_n-OR₆, cicloalquilo-C₃-C₇, un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
- R₂ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁-C₆ o un trifluorometilo;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno;
- R₄ representa un grupo seleccionado entre un grupo alquilo-C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, cicloalquilo-C₃-C₇ o alquilo-C₁-C₆ opcionalmente sustituido por un cicloalquilo-C₃-C₇;
- R₅ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆;
- R₆ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆;
- n es igual a 1, 2 o 3;

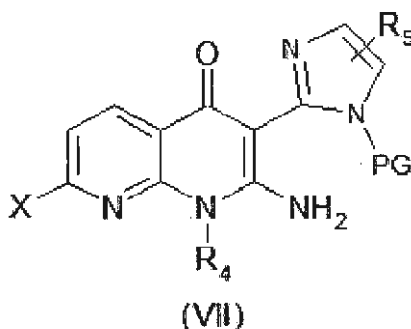
en forma de una sal de adición de ácidos o de bases.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono que les porta, un cicloalquilo-C₃-C₇, en forma de sal de adición de ácidos o bases.

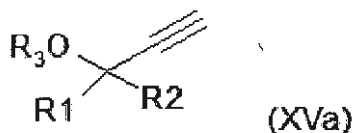
9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionado entre:

- 2-Amino-1-etil-7-((3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-propil-7-((3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-piridin-2-il-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-[(3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil]-3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-(ciclopropilmetilo)-7-(3-hidroxi-pent-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-[(3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil]-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-quino lin-4-ona
- 2-Amino-7-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-[3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-but-1-inil]-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-ciclopentil-7-(3-hidroxi-pent-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-7-(3-hidroxi-pent-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-7-(3-hidroxi-pent-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-[(1-hidroxiciclobutil)etil]-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-[(1-hidroxiciclopentil)etil]-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metil-pent-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-[3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-but-1-inil]-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-7-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-fenil-but-1-inil)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-7-(3-ciclopropil-3-hidroxi-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(tiofen-2-il)but-1-inil]-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-pent-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-hex-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metil-pent-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenil-prop-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-7-((3R)3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 2-Amino-7-((3S)3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 2-Amino-1-etil-7-((3S)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que un compuesto de fórmula (VII):

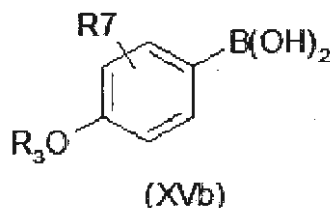


en la que X es un cloro o bromo, y R₄ y R₅ son como se ha definido anteriormente en la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (XVa):



en la que R₁, R₂ y R₃ son como se ha definido anteriormente en la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

o se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (XVb):



en la que R₃ y R₇ son como se ha definido en la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, llevándose a cabo una etapa convencional de desprotección antes o después de la reacción del compuesto de fórmula general (VII) con el compuesto de fórmula general (XVa) o el compuesto de fórmula general (XVb).

11. Un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus enantiómeros o diastereoisómeros o una de sus mezclas.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o uno de sus enantiómeros o diastereoisómeros, o una de sus mezclas, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. La combinación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, con al menos un agente terapéutico seleccionado entre:

- agentes alquilantes,
- agentes de intercalado,
- agente antimicrotúbulos,
- antimicóticos,
- antimetabolitos,
- agentes antiproliferación,
- antibióticos,
- agentes inmunomoduladores,
- anti-inflamatorios,
- inhibidores de quinasa,
- agentes anti-angiogénicos,

- agentes antivascuales,
- hormonas de estrógenos y andrógenos.

- 5 14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades en las que interviene VEGFR-3.
- 10 15. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en la preparación de un medicamento para prevenir y/o evitar cáncer y metástasis, más particularmente para prevenir y/o tratar glioblastomas, mielomas múltiples, síndromes mielodisplásicos, sarcomas de Kaposi, angiosarcomas cutáneos, tumores sólidos, linfomas, melanomas, cáncer de pecho, cáncer colorectal, cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de células no pequeñas, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de cerebro y cuello, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer del tracto respiratorio y pecho u otros tumores que expresan VEGFR-3 o que implican un proceso de angiogénesis o linfoangiogénesis.
- 15 16. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar una enfermedad proliferativa no oncológica o angiogénesis patológica ligada a VEGFR-3.
- 20 17. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades seleccionadas entre el grupo que consiste en artrosis, restenosis, soriasis, hemangiomas, linfoangiomas, glaucomas, glomerulonefritis, nefropatías diabéticas, nefroesclerosis, síndromes microangiopáticos trombóticos, cirrosis hepática, aterosclerosis, rechazo en el trasplante de órganos o enfermedades oculares que implican un proceso de angiogénesis o linfoangiogénesis o para prevenir y/o tratar inflamación crónica o no crónica, infección por microorganismos y de enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide o para prevenir y/o tratar enfermedades raras tales como linfagioleiomiomatosis o enfermedad de Gorham.
- 25