

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 440**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.03.2014 PCT/EP2014/055719**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14154586**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2014 E 14711524 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2978764**

54 Título: **Derivados de pirazolonaftiridinona como inhibidores de metAP2 (metionina aminopeptidasa 2).**

30 Prioridad:

25.03.2013 EP 13305365

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

21.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GUILLO, NATHALIE y
MARTIN, VALÉRIE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 633 440 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 pirazolonafiridinona como inhibidores de metAP2 (metionina aminopeptidasa 2).

La presente invención se refiere a derivados de pirazolonafiridinona, a su preparación y a su uso terapéutico.

5 Los compuestos según la presente invención son inhibidores reversibles y selectivos de la metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2).

La MetAP2 es una metaloproteasa ubicua que se encuentra en el citosol y participa en el catabolismo de polipéptidos.

10 La MetAP2 cataliza la escisión de residuos metionina ubicados en el extremo N de las proteínas recientemente sintetizadas por la célula (Bradshaw R.A. *et al.*, *TIBS*, 1998, 23, 263-267). La escisión de los residuos metionina terminales del extremo N es un paso importante en la maduración de muchas proteínas y polipéptidos. Permite que la célula continúe con las modificaciones postranslacionales habituales (miristoilación, palmitoilación, etc.) y luego degrade estas mismas proteínas. Sin embargo, la MetAP2 solo puede escindir este residuo con la condición de que el segundo residuo sea de un tamaño menor o no esté cargado.

15 La MetAP2 está activa cuando el sitio activo contiene dos átomos metálicos divalentes tales como Co(II) o Mn(II) (Li X., Chang Y.H., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 227, 1996, 152-159). Asimismo, estudios han posibilitado establecer que la MetAP2 humana con bastante probabilidad utiliza manganeso como ion metálico fisiológico (Wang J. *et al.*, *Biochemistry* 2003, 42, 5035-5042).

20 Otra función de MetAP2 es prevenir la fosforilación del factor de traducción proteica eIF2 (factor de iniciación eucariótica 2) (Datta *et al.*, 1988; Li and Chang, 1996). Se ha mostrado que la fosforilación de eIF2 resulta en la inhibición de la síntesis proteica general en células eucariontes. Al unirse al factor de traducción proteica (eIF2), la MetAP2 protege a la subunidad alfa contra la fosforilación inhibitoria (Datta, 2000; Kimball, 1999; Pestova *et al.*, 2001). Sin embargo, los inhibidores de la actividad de MetAP2 no afectan la capacidad de MetAP2 para bloquear la fosforilación de eIF2 (Griffith, 1997), lo cual sugiere que las dos funciones son independientes.

25 Existe una isoforma de MetAP2: MetAP1. Estas dos isoformas se distinguen por la presencia de un dominio helicoidal adicional de alrededor de 60 residuos en el dominio del extremo C de MetAP2. Las células eucariontes poseen ambas formas. Una mutación de las dos formas es letal para la célula eucarionte. Este resultado resalta el interés en identificar inhibidores que sean selectivos para MetAP2. Por otro lado, cuando solo una isoforma muta, se observa reducción del crecimiento (Li X. and Chang Y.H., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995, 92, 12357-12361). Estos resultados confirman que la función de la metionina aminopeptidasa (MAP) es esencial para el crecimiento celular y esta actividad no se puede llevar a cabo por una vía independiente de MetAP.

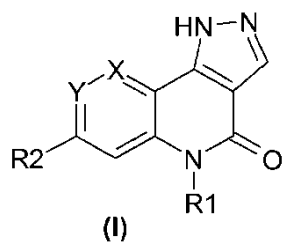
30 También existen dos tipos de inhibidor de MetAP2: inhibidores reversibles e inhibidores irreversibles. Determinados inhibidores irreversibles conocidos son fumagilina, TNP-470 y ovalicina. A nivel molecular, TNP-470, tal como fumagilina y ovalicina, se une de forma covalente e irreversible a MetAP2 (Griffith E.C. *et al.*, *Chem. Biol.* 1997, 4, 461-471).

35 Se ha identificado a MetAP2 como diana de una familia de agentes antiangiogénicos derivados de fumagilina, descritos como potentes inhibidores irreversibles de MetAP2. El nexo causal entre la inhibición de MetAP2 y la inhibición resultante de la proliferación de células endoteliales y la neovascularización está establecido de forma clara (Griffith E.C. *et al.*, *Chem. Biol.* 1998, 95, 15183-15188).

40 A nivel celular, todavía en la actualidad, las proteínas diana de MetAP2 se conocen muy vagamente. Una de ellas es gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa. Se ha observado un defecto en la síntesis de esta enzima durante el tratamiento de células endoteliales con TNP-470. Estudios recientes respaldan la hipótesis de que la actividad anti-MetAP2 de TNP-470 es la fuente de su actividad antiangiogénica.

45 Se ha mostrado que los inhibidores irreversibles de MetAP2 tienen un papel en el tratamiento de las fibrosis pulmonar y hepática. La fibrosis es la formación anormal de tejido cicatricial tras una lesión tisular y conduce a una deficiencia crónica y progresiva de los órganos afectados, que puede resultar en una disfunción grave del órgano afectado. Pueden existir muchas causas de fibrosis, pero en la mayoría de los casos, la causa de la afección permanece desconocida y las lesiones son difíciles de detectar. Se desarrollan aglomeraciones de fibroblastos y miofibroblastos activados que constituyen el inicio de numerosos focos fibróticos. Cuando se forman las lesiones, las mismas son irreversibles y no se pueden eliminar. Por lo tanto, los tratamientos se dirigen a lentificar la evolución de la enfermedad y mejorar los síntomas. En este contexto, los inhibidores irreversibles de MetAP2 han exhibido en modelos *in vivo* una reducción de la fibrosis pulmonar y hepática. Sin embargo, se ha demostrado una toxicidad sustancial de estos inhibidores irreversibles (Kruger E.A., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2000; Satchi-Fainaro R. *et al.*, *Nature Medicine*, 2004).

50 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



en la que:

X representa CH o un átomo de nitrógeno,

Y representa CH o un átomo de nitrógeno, donde X o Y es un átomo de nitrógeno,

5 R_1 representa un alquilo (C1-C4) no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno,

R_2 representa un grupo arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

- un átomo de halógeno,

10 - un grupo alquilo (C1-C4), donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo heterociclilo, alcoxi (C1-C4) o hidroxilo o NHR_3

- $O-R_4$

- $(CO)NR_5R_5'$

- un grupo heterociclilo, no sustituido o sustituido con uno o más grupo alquilo (C1-C4)

15 - un grupo cicloalquilo

- un grupo ciano

- NR_6R_6'

- $SO_2NR_6R_6'$

- $NHSO_2R_7$

20 - $NH(CO)R_7$

- $(CO)R_8$ y

- un grupo heteroarilo,

R_3 representa un grupo alquilo (C1-C4) o cicloalquilo,

25 R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4), donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupo heterociclilo,

R_5 y R_5' representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C1-C4) o arilo, R_6 y R_6' representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4),

R_7 representa un grupo alquilo (C1-C4) y

R_8 representa un grupo alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), cicloalquilo o hidroxilo.

30 Los compuestos de la fórmula (I) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, pueden existir en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, y también mezclas de estos, incluidas mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar presentes también como formas tautoméricas y son parte de la invención.

35 Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma de bases o sales de adición con ácidos o bases, en particular, sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se preparan de forma ventajosa con ácidos farmacéuticamente aceptables, tales como ácido clorhídrico, pero las sales de otros ácidos que son útiles, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de la fórmula (I) también forman parte de la invención.

En el contexto de la presente invención, determinados términos tienen las siguientes definiciones:

- 5 - un átomo de halógeno: un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;
- un grupo alquilo: un grupo alifático lineal o ramificado saturado. Los ejemplos incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc.;
- un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo (C3-C6) cíclico. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;
- 10 - un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, etc.;
- un grupo ciano: un grupo CN;
- un grupo hidroxilo: un grupo OH;
- 15 - un grupo arilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 5 y 10 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo arilo incluyen grupo fenilo;
- un grupo heteroarilo: un grupo aromático mono o bicíclico que comprende entre 5 y 10 átomos de carbono y que comprende entre 1 y 5 heteroátomos, tales como nitrógeno u oxígeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen grupos piridina, 2-piridilo, 4-piridilo, 3-piridilo, pirazol, pirimidina y quinolina;
- 20 - un heterociclilo: un grupo alquilo cíclico no sustituido o puenteado que comprende de 4 a 9 átomos que forman este anillo, 1 o 2 de los cuales son heteroátomos, tales como oxígeno o nitrógeno. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen grupos pirrolidina, piperazina, piperidina, morfolina y diazepano.
- Entre los compuestos de fórmula (I) que son objeto de la invención, un primer grupo de compuestos consta de compuestos en los que X representa un átomo de nitrógeno e Y representa CH.
- 25 Entre los compuestos de fórmula (I) que son objeto de la invención, un segundo grupo de compuestos consta de compuestos en los que X representa CH e Y representa un átomo de nitrógeno.
- Entre los compuestos que son objeto de la invención, un tercer grupo de compuestos consta de compuestos de fórmula (I) en los que R1 representa un grupo alquilo (C1-C4) no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor, más particularmente, un grupo trifluoroetilo.
- 30 Entre los compuestos de fórmula (I) que son objeto de la invención, un cuarto grupo de compuestos consta de compuestos en los que R2 representa un grupo arilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:
- un átomo de halógeno
- un grupo alquilo (C₁-C₄), donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo heterociclilo, alcoxi (C₁-C₄) o hidroxilo o NHR₃
- 35 - un grupo hidroxilo
- O-R₄,
- (CO)NHR₅,
- un grupo heterociclilo, no sustituido o sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₄)
- NR₆R₆,
- 40 - SO₂NR₆R₆,
- NHSO₂R₇,
- NH(CO)R₇,
- (CO)R₈ y

- un grupo heteroarilo.

Entre los compuestos del cuarto grupo, se puede hacer mención a los compuestos de fórmula (I) en los que R2 representa un grupo fenilo.

5 Entre los compuestos de fórmula (I) que son objeto de la invención, un quinto grupo de compuestos consta de compuestos en los que R2 representa un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

- un átomo de halógeno

- un grupo alquilo (C₁-C₄), donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo heterociclilo, alcoxi (C₁-C₄) o hidroxilo o NHR₃,

10 - O-R₄

- un grupo heterociclilo, no sustituido o sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₄)

- un grupo cicloalquilo

- un grupo ciano

- NR₆R₆' y

15 - (CO)R₈.

Entre los compuestos del quinto grupo, se puede hacer mención a los compuestos de fórmula (I) en los que R2 representa un grupo heteroarilo que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno.

Entre los compuestos del último grupo, se puede hacer mención a los compuestos de fórmula (I) en los que R2 representa un grupo piridina, pirimidina o quinolina.

20 Entre los compuestos de fórmula (I) que son objeto de la invención, se puede hacer mención, en particular, a los siguientes compuestos:

compuesto n.º 1: 7-(2-Cloro-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona

compuesto n.º 2: 7-Piridin-2-il-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona

25 compuesto n.º 3: 7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona

compuesto n.º 4: 7-(4-Fluoro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona

compuesto n.º 5: 7-o-Tolil-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona

compuesto n.º 6: 5-(2,2,2-Trifluoro-etil)-7-(2-trifluorometil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona

compuesto n.º 7: 7-(2-Fluoro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona

30 compuesto n.º 8: 7-Piridin-4-il-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona

compuesto n.º 9: 7-Quinolin-8-il-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona

compuesto n.º 10: 5-(2,2,2-Trifluoro-etil)-7-(2-trifluorometoxi-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona

compuesto n.º 11: 2-[4-Oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-7-il]-benzamida

35 compuesto n.º 12: 7-(4-Morfolin-4-il-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona

compuesto n.º 13: 7-(6-Amino-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona

compuesto n.º 14: 7-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona

40 compuesto n.º 15: 4-[4-Oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-7-il]-N-fenil-benzamida

ES 2 633 440 T3

- compuesto n.º 16: 2-Fluoro-*N*-metil-5-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-7-il]-benzamida
- compuesto n.º 17: 7-(2-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- 5 compuesto n.º 18: 7-(2-Etoximetil-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 19: *N*-Metil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-7-il]-bencenosulfonamida
- compuesto n.º 20: 7-(3-Cloro-2-hidroxi-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- 10 compuesto n.º 21: 7-[2-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 22: *N*-{2-[4-Oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida
- compuesto n.º 23: 7-(3-Pirazol-1-il-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- 15 compuesto n.º 24: 7-(6-Cloro-2-metil-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 25: *N*-Isopropil-4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-7-il]-bencenosulfonamida
- 20 compuesto n.º 26: 7-(2-Isopropoxi-piridin-4-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 27: 7-(5-Metoxi-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 28: 7-(2-Etoxi-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- 25 compuesto n.º 29: *N,N*-Dimetil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-7-il]-bencenosulfonamida
- compuesto n.º 30: *N*-Etil-4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-7-il]-bencenosulfonamida
- compuesto n.º 31: 7-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- 30 compuesto n.º 32: 7-(2-Morfolin-4-il-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 33: 7-(2-Pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 34: 7-(2-[1,4]Diazepan-1-il-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- 35 compuesto n.º 35: 7-[2-(Etil-metil-amino)-piridin-3-il]-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 36: 7-(2-Fluoro-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 37: 7-(2-Cloro-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 38: 7-Piridin-2-il-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 40 compuesto n.º 39: 7-Piridin-4-il-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 40: 7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 41: Éster metílico de ácido 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-7-il]-piridin-2-carboxílico

ES 2 633 440 T3

- compuesto n.º 42: 7-(6-Amino-piridin-2-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 43: 7-(2-Dimetilamino-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 5 compuesto n.º 44: 5-(2,2,2-Trifluoro-etil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 45: 5-(2,2,2-Trifluoro-etil)-7-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 46: 3-[4-Oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-7-il]-piridin-2-carbonitrilo
- 10 compuesto n.º 47: 7-(2-Ciclopropilaminometil-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 48: 7-(4-Ciclopentil-pirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 15 compuesto n.º 49: 7-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 50: 7-(3-Metilaminometil-piridin-2-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 51: 7-(4-Isopropil-pirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 20 compuesto n.º 52: 7-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 53: 7-(3-Cloro-piridin-2-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 54: 7-(2-Amino-6-metil-pirimidin-4-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 55: 7-(2-Amino-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 25 compuesto n.º 56: 5-(2,2,2-Trifluoro-etil)-7-(4-trifluorometil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 57: 7-[2-(2-Hidroxi-etil)-fenil]-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 30 compuesto n.º 58: 2-[4-Oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-7-il]-nicotinonitrilo
- compuesto n.º 59: 7-(6-Metil-pirimidin-4-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 60: 5-(2,2,2-Trifluoro-etil)-7-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 35 compuesto n.º 61: 7-(3-Amino-piridin-4-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 62: *N*-{2-[4-Oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-7-il]-fenil}-butiramida
- compuesto n.º 63: 7-(4-Ciclohexil-pirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 40 compuesto n.º 64: *N*-{2-[4-Oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-7-il]-fenil}-isobutiramida
- compuesto n.º 65: 7-(2-Acetil-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- compuesto n.º 66: 7-[4-(ciclopropilcarbonil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona

compuesto n.º 67: 7-Piridin-3-il-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona

compuesto n.º 68: Ácido 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-7-il]-piridin-2-carboxílico

5 en forma de una base, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, incluida mezcla racémica y sal de adición con un ácido.

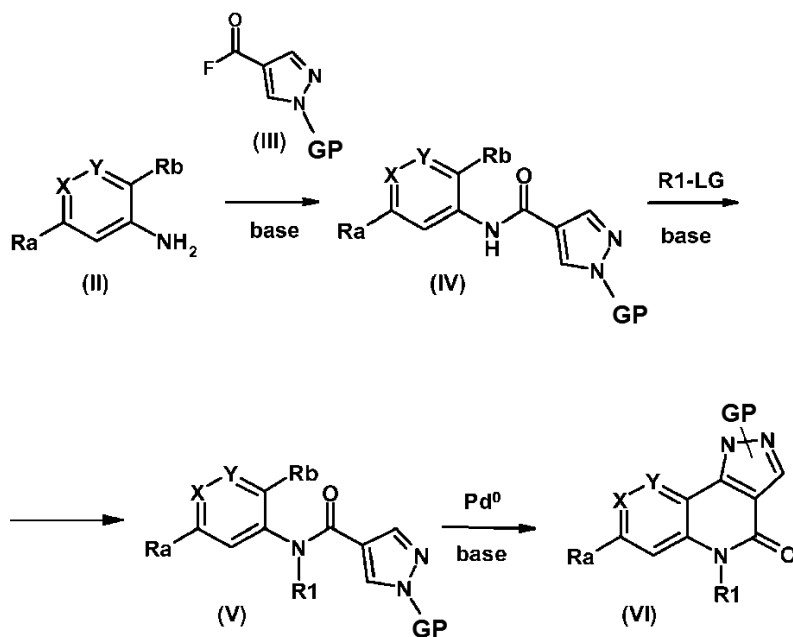
En el texto a continuación, un grupo protector GP es un grupo que posibilita, por un lado, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otro lado, permite que la función reactiva se restaure intacta al finalizar la síntesis. Los ejemplos de grupos protectores y también métodos de protección y desprotección se proporcionan en "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene *et al.*, 4ª edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

10 Un grupo saliente, en el texto a continuación, es un grupo que se puede escindir fácilmente de una molécula al romper un enlace heterolítico, con la salida de un par de electrones. Por lo tanto, este grupo se puede reemplazar fácilmente 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 también referencias para prepararlos se proporcionan en "Advanced Organic Chemistry", J. March, 3ª edición, Wiley Interscience, págs. 310-316.

Según la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar según los procesos que se presentan a continuación.

A menos que se indique lo contrario, R1 y R2 son como se definieron anteriormente.

20 Esquema 1: preparación de los intermediarios de pirazolonaftiridinona de fórmula (VI)



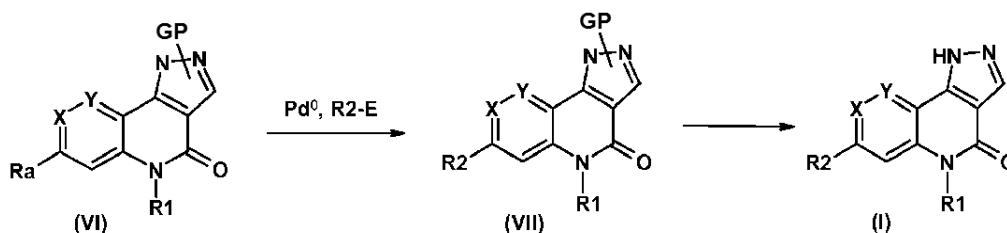
en la que X, Y, R1 y GP son como se describieron anteriormente, Ra representa un átomo de cloro o bromo y los compuestos de fórmula (II), (IV), (V) y (VI), respectivamente, comprenden:

- 25 compuestos de fórmula (IIa), (IVa), (Va) y (VIa) en los que X representa un átomo de nitrógeno, Y representa CH y Rb representa un átomo de yodo y
- compuestos de fórmula (IIb), (IVb), (Vb) y (VIb) en los que X representa CH, Y representa un átomo de nitrógeno y Rb representa un átomo de cloro, bromo o yodo.

El Esquema 1 ilustra una vía química para la síntesis del compuesto de fórmula (VI) a partir de las amino-piridinas de fórmula (IIa) en la que Ra es cloro o bromo y Rb es yodo o a partir de las amino-piridinas de fórmula (IIb) en las que Ra es cloro o bromo y Rb es cloro o bromo o yodo. Las amino-piridinas (II) hacen reacción con un fluoruro ácido de fórmula (III) que comprende un grupo protector en el pirazol que es estable en medio básico tal como SEM o THP, en presencia de una base tal como *t*BuOK o NaH en un disolvente tal como THF o DMF, a temperatura

ambiente, para proporcionar la amida de fórmula (IV). La amida de fórmula (IV) se puede alquilar con un grupo electrófilo R1-LG en el que LG es un buen grupo saliente tal como un halógeno o un triflato, en presencia de una base tal como NaH, *t*BuOK, en un disolvente inerte tal como DMF o MeTHF, a temperatura ambiente o mediante calentamiento hasta 80 °C. Los compuestos *N*-alquilo de las fórmulas (Va) y (Vb) se obtienen predominantemente con respecto a sus isómeros *O*-alquilo, y después se acoplan en una reacción Heck intramolecular catalizada con paladio, por ejemplo, con Pd(PPh₃)₄, en presencia de una base débil tal como trietilamina o acetato de sodio y potasio, en un disolvente tal como DMF o NMP, con calentamiento hasta entre 60 y 120 °C para proporcionar 1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,6]naftiridin-4-ona protegida de fórmula (VIa) y 1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,5]naftiridin-4-ona protegida de fórmula (VIb), respectivamente.

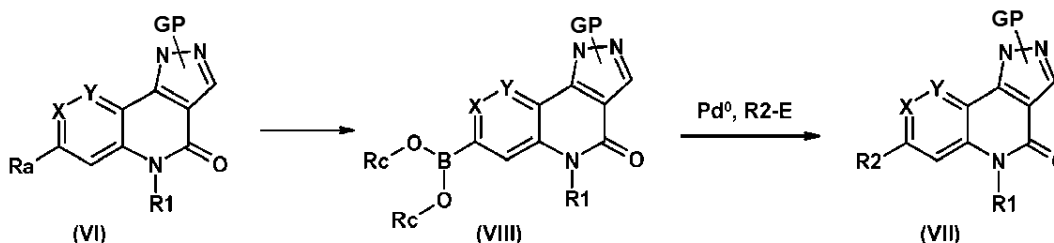
Esquema 2 (vía A): producción de los compuestos de fórmula (I) a partir de los intermediarios de fórmula (VI)



en la que X, Y, R1, Ra y GP son como se describieron anteriormente.

El derivado halogenado de fórmula (VI) se puede acoplar en una reacción de acoplamiento organometálico catalizada con paladio, por ejemplo, PdCl₂(dppf), Pd(PPh₃)₄, Pd(*t*-Bu₃P)₂, con ácidos o ésteres borónicos o con derivados de estaño, en presencia o ausencia de un ligando fosfina y/o de una base débil tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio, en un disolvente tal como DMF o dioxano o en presencia de agua, con calentamiento hasta entre 80 y 150 °C, para proporcionar los compuestos de fórmula (VII) en la que R2 es tal como se describió anteriormente. Finalmente, los compuestos de fórmula (I) se obtienen después de la desprotección del pirazol de los compuestos de fórmula (VII) en condiciones adecuadas según el grupo protector GP. Por ejemplo, cuando GP representa SEM o THP en los compuestos de fórmula (VII), un tratamiento en medio ácido, por ejemplo, con TFA o HCl diluido anhidro, posibilita obtener los compuestos de fórmula (I).

Esquema 3 (vía B): alternativa para la preparación de los compuestos de fórmula (I) a través del ácido o éster borónico de fórmula (VIII)



en la que X, Y, R1, Ra y GP son como se describieron anteriormente y cada Rc representa un átomo de hidrógeno o los dos grupos Rc son cada uno un átomo de carbono y están unidos entre sí, y están no sustituidos o sustituidos con uno o más grupo alquilo (C1-C4).

El derivado halogenado de fórmula (VI) obtenido según los procesos descritos en el Esquema 1 se puede convertir en el ácido o éster borónico de fórmula (VIII), a través de una reacción de acoplamiento catalizada con paladio, por ejemplo, con Pd(dba)₂, con un derivado de diborano, por ejemplo, bis(pinacolato)diborano, en presencia de una base tal como acetato de potasio y en presencia o no de un ligando fosfina. El ácido o éster borónico de fórmula (VIII) se puede acoplar en una reacción de acoplamiento Suzuki catalizada con paladio con sustituyentes aromáticos o heteroaromáticos R2 que tienen un grupo saliente E tal como un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro, bromo o yodo o un grupo triflato, para proporcionar los compuestos de fórmula (VII) que permiten la preparación de los compuestos de fórmula (I), tal como se describió anteriormente.

Cuando R2 es un grupo arilo o heteroarilo sustituido con un átomo de halógeno, dicho átomo de halógeno se puede sustituir por una amina primaria o secundaria en presencia o ausencia de un catalizador de paladio(0) o cobre(I), en presencia o ausencia de una base, para proporcionar los compuestos en los que R2 es un arilo o heteroarilo sustituido por NR₆R₆' o un grupo heterociclilo.

En los Esquemas 1-3, los compuestos de partida y reactivos, cuando no se describe su método de preparación, están disponibles en el mercado o descritos en la literatura, o se pueden preparar según los métodos que se describen en la misma o que conocen los expertos en la técnica. Se describen compuestos de las fórmulas (IV). Estos compuestos son útiles como intermediarios para sintetizar los compuestos de fórmula (I). Se describen compuestos de las fórmulas (V). Estos compuestos son útiles como intermediarios para sintetizar los compuestos de fórmula (I).

5 Según otro de sus aspectos, son también objeto de la invención compuestos de las fórmulas (VI). Estos compuestos son útiles como intermediarios para sintetizar los compuestos de fórmula (I).

10 Según otro de sus aspectos, son también objeto de la invención compuestos de las fórmulas (VII). Estos compuestos son útiles como intermediarios para sintetizar los compuestos de fórmula (I).

Según otro de sus aspectos, son también objeto de la invención compuestos de las fórmulas (VIII). Estos compuestos son útiles como intermediarios para sintetizar los compuestos de fórmula (I).

15 Los ejemplos a continuación describen la preparación de determinados compuestos según la invención. Los ejemplos no son limitantes, sino que sirven meramente para ilustrar la presente invención. La tabla en la presente memoria ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de varios compuestos según la invención.

Se utilizan las siguientes abreviaturas y fórmulas empíricas:

	EtOAc	acetato de etilo
	DCM	diclorometano
	DMF	N,N-dimetilformamida
20	DMSO	dimetilsulfóxido
	HCl	cloruro de hidrógeno
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	LCMS	cromatografía líquida/espectrometría de masas
	MeOH	metanol
25	MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
	MHz	MegaHertz
	NaCl	cloruro de sodio
	NaHCO ₃	hidrogenocarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
30	NMP	N-metilpirrolidinona
	PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II)
	Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
	Pd(<i>t</i> -Bu ₃ P) ₂	bis(tri- <i>tert</i> -butilfosfina)paladio(0)
35	Pd(dba) ₂	bis(dibencilidenoacetona)paladio(0)
	<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potasio
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	THP	tetrahidropiraniolo
40	SEM	2-(trimetilsilil)etoximetilo

°C grados Celsius

Min minuto(s)

mL mililitro(s)

mmol milimol(es)

5 ppm partes por millón

En el texto en la presente memoria, a continuación:

10 - los espectros de resonancia magnética protónica (¹H RMN), tales como se describen más adelante, se registran a 400 MHz o 500 MHz en DMSO-d₆, utilizando el pico de DMSO-d₆ como referencia. Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm). Las señales observadas se expresan de la siguiente forma: s = singlete; d = doblete; t = triplete; m = multiplete o br. s. = singlete amplio;

- las características de LCMS, según se describen más adelante, indican sucesivamente el método analítico de cromatografía líquida de alto rendimiento utilizado y detallado más adelante (A hasta E), el pico [M+H]⁺ identificado mediante espectrometría de masas y el tiempo de retención (RT) del compuesto, expresado en minutos.

* Método A

15 Instrumento: Línea HPLC del tipo 1100 (Agilent) o Alliance (Waters); espectrómetro de masas de cuadrupolo simple del tipo MSD (Agilent) o ZQ (Waters)

Columna: Symmetry C18 3,5 µm (2,1 x 50 mm) Waters

Disolvente A: H₂O + TFA al 0,005 %; Disolvente B: CH₃CN + TFA al 0,005 %

Velocidad de flujo: 0,4 mL/min

20 Gradiente A/B: 100/0 (t₀ min) a 0/100 (t₁₀ min) a 0/100 (t₁₅ min)

Detección: UV 220 nm

Ionización: modo electropulverización positiva ESI+

* Método B

Instrumento: Línea UPLC Acquity (Waters); espectrómetro de masas SQD (Waters)

25 Columna: BEH C18 (2,1 x 50 mm) 1,7 µm (Waters); temp. de columna: 55 °C

Disolvente A: H₂O + HCOOH al 0,02 %; Disolvente B: CH₃CN + HCOOH al 0,02 %

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Gradiente A/B: 98/2 (t₀ min) a 2/98 (t₄ min) a 2/98 (t_{4,5} min)

Detección: UV 220 nm

30 Ionización: modo electropulverización positiva ESI+

* Método C

Instrumento: Línea HPLC del tipo 1100 (Agilent) o Alliance (Waters); espectrómetro de masas de cuadrupolo simple del tipo MSD (Agilent) o ZQ (Waters)

Columna: Luna C18(2)-HST Phenomenex (30 x 2 mm) 2,5 µm; temp. de columna: 50 °C

35 Disolvente A: H₂O + TFA al 0,05 %; Disolvente B: CH₃CN + TFA al 0,035 %

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Gradiente A/B: 100/0 (t₀ min) a 0/100 (t_{2,5} min) a 0/100 (t_{3,5} min)

Detección: UV 220 nm

Ionización: modo electropulverización positiva ESI+

* Método D

Instrumento: Waters UPLC

Columna: BEH C18 (2,1x50 mm) 1,7 µm

Disolvente A: H₂O + HCO₂H al 0,05 %; Disolvente B: CH₃CN + HCO₂H al 0,035 %

5 Velocidad de flujo: 0,9 mL/min

Gradiente A/B: 95/5 (t₀ min) a 5/95 (t₁,1 min) a 5/95 (t₁,7 min)

Detección: 220 nM

Ionización: modo electropulverización positiva ESI+

* Método E

10 Instrumento: Waters UPLC

Columna: Waters XBridge C18 (4,6x50 mm) 2,5 µm

Disolvente A: H₂O + HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN + HCO₂H al 0,08 %Gradiente A/B: 97/3 (t₀ min) a 40/60 (t₃,5 min) a 2/98 (t₄ min) a 2/98 (t₅ min)

Detección: 220 nM

15 Ionización: modo electropulverización positiva ESI+

Ejemplo 1: Cloruro de 7-(2-cloropiridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,6]naftiridin-4-ona (compuesto n.º 1)Etapa 1.1. *N*-(2-cloro-5-yodopiridin-4-il)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

20 Se agregó fluoruro de 1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbonilo [n.º CAS 848818-60-0] (8,99 g, 35 mmol) a una disolución de 2-cloro-4-amino-5-yodopiridina [n.º CAS 800402-12-4] (7,0 g, 35 mmol) y de *t*-BuOK (3,96 g, 35 mmol) en 180 ml de THF anhidro agitada durante 20 min a 0 °C y en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se vertió en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y después con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. Después de la purificación mediante cromatografía rápida en sílice (ciclohexano/EtOAc, gradiente: de 90/10 a 50/50), se obtuvieron 3,76 g de un polvo blanco (rendimiento: 25 %).

25

LCMS (método C): [M+H]⁺ = 433,0, RT = 2,17 minEtapa 1.2. *N*-(2-cloro-5-yodopiridin-4-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

30 Se agregó *t*-BuOK (5,60 g, 50 mmol) en porciones a temperatura ambiente a una disolución de *N*-(2-cloro-5-yodopiridin-4-il)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (18 g, 42 mmol) en 200 ml de MeTHF anhidro en nitrógeno. El medio de reacción se volvió amarillo. Después de agitar la mezcla a 60 °C durante 30 min, se agregó 2,2,2-trifluoroetiltrifluorometanosulfonato (7,2 ml, 50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h, se vertió en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y después con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. Después de la purificación mediante cromatografía rápida en sílice (ciclohexano/EtOAc, gradiente: de 80/20 a 40/60), se obtuvieron 13,4 g de un polvo blanco (rendimiento: 62 %).

35

LCMS (método C): [M+H]⁺ = 514,8, RT = 2,31 minEtapa 1.3. 7-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,6]naftiridin-4-ona

40 Se agregó Pd(PPh₃)₄ (2,83 g, 2 mmol) en porciones a una disolución de *N*-(2-cloro-5-yodopiridin-4-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (6,30 g, 12 mmol) y de acetato de potasio (3,0 g, 31 mmol) en 150 ml de DMF anhidro en nitrógeno y que se había calentado hasta alcanzar 100 °C. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h, se enfrió y se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en EtOAc y la disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con agua y después con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. Después de la purificación mediante cromatografía rápida en sílice (ciclohexano/acetona, gradiente: 90/10 a 70/30), se obtuvieron 2,70 g de un polvo blanco (rendimiento: 56 %).

45

LCMS (método C): $[M+H]^+$ = 387,0, RT = 2,30 min

Etapa 1.4. 7-(2-cloropiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,6]naftiridin-4-ona

5 Se introdujeron de forma sucesiva 7-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,6]naftiridin-4-ona (30 mg, 0,08 mmol), ácido 2-cloro-3-piridinilborónico (30 mg / 0,16 mmol), Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,02 mmol), carbonato de potasio (0,60 g, 0,19 mmol), 0,8 ml de dioxano y 0,2 ml de agua, en un reactor de microondas, en nitrógeno. El reactor se selló y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 25 min en un microondas. El medio de reacción se enfrió, se concentró hasta secarse, se recogió en EtOAc y se vertió en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con agua y después con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. Después de la purificación mediante cromatografía rápida en sílice (ciclohexano/DCM, gradiente: 80/20 a 60/40), se obtuvieron 10 mg de un polvo blanco (rendimiento: 24 %).

LCMS (método C): $[M+H]^+$ = 464,0, RT = 2,28 min

Etapa 1.5. clorhidrato de 7-(2-cloropiridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,6]naftiridin-4-ona

15 Se agregó una disolución 4M de cloruro de hidrógeno anhidro en dioxano (0,23 ml, 0,91 mmol) a una disolución de 7-(2-cloropiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,6]naftiridin-4-ona (40 mg, 0,09 mmol) en 3 ml de DCM. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, el precipitado que se formó se retiró por filtración. El sólido obtenido se recogió en éter diisopropílico, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 20 mg de un polvo blanco (clorhidrato, rendimiento: 70 %).

20 LCMS (método B): $[M+H]^+$ = 380,0, RT = 1,41 min

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 400 MHz]: 9,46 (1H, s); 8,61 (1H, s); 8,56 (1H, dd); 8,12 (1H, s); 8,08 (1 H, dd); 7,63 (1 H, dd); 5,42 - 5,30 (2H, q); 4,61 (1 H, br s)

Ejemplo 2: Clorhidrato de 7-(2-cloropiridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,5]naftiridin-4-ona (compuesto n.º 37)

25 Etapa 2.1. *N*-(2,5-dicloropiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

El producto se obtuvo según el procedimiento descrito en la Etapa 1.1, utilizando 4-amino-2,5-dicloropiridina [n.º CAS 78607-32-6]. Después de la purificación mediante cromatografía rápida en sílice (ciclohexano/EtOAc, gradiente: 80/20 a 50/50), se obtuvo un polvo blanco (rendimiento: 23 %).

LCMS (método B): $[M+H]^+$ = 341,0, RT = 1,14 min

30 Etapa 2.2. *N*-(2,5-dicloropiridin-3-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

35 Se agregó 2,2,2-trifluoroetiltrifluorometanosulfonato (1,47 ml, 10 mmol) a una disolución de *N*-(2,5-dicloropiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (2,90 g, 8,5 mmol) y de *t*-BuOK (1,14 g, 10 mmol) en 42 ml de MeTHF anhidro agitada durante 20 min a 60 °C y en nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y después con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. Después de la purificación mediante cromatografía rápida en sílice (ciclohexano/EtOAc, gradiente: de 100/0 a 80/20), se obtuvo el producto en forma de un polvo blanco (rendimiento: 20 %).

LCMS (método A): $[M+H]^+$ = 423,0; RT= 8,42 min

40 ¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 8,63 (1 H, d); 8,51 (1 H, d); 7,81 (1 H, s); 7,05 (1 H, s); 5,37 (1 H, dd); 4,71 - 4,63 (2H, m); 3,81 - 3,56 (2H, m); 1,89 - 1,51 (6H, m).

Etapa 2.3. 7-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,5]naftiridin-4-ona

45 Se agregó Pd(PPh₃)₄ (2,73 g, 2 mmol) a una disolución de *N*-(2,5-dicloropiridin-3-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (5 g, 12 mmol) y de acetato de potasio (2,90 g, 30 mmol) en 150 ml de DMF anhidro en corriente de nitrógeno y que se había calentado hasta alcanzar 100 °C, y luego la mezcla de reacción se agitó en nitrógeno a 100 °C durante 4 h. Después de enfriarse, el medio de reacción se concentró hasta secarse, se diluyó en EtOAc y se vertió en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con agua y después con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. Después de la purificación mediante cromatografía rápida en sílice (ciclohexano/EtOAc, gradiente: 90/10 a 70/30), se obtuvieron 3,25 g de un polvo blanco (rendimiento: 70 %).

50 LCMS (método C): $[M+H]^+$ = 387,0, RT = 2,45 min

Etapa 2.4. 7-(2-cloropiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona

5 Se introdujeron de forma sucesiva 7-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona (0,6 g, 1,56 mmol), ácido 2-cloro-3-piridinilborónico (0,29 g, 1,87 mmol), Pd(*t*-Bu₃P)₂ (0,16 g, 0,31 mmol), carbonato de potasio (0,43 g, 3,12 mmol) y 15 ml de DMF anhidro en un reactor de microondas, en corriente de nitrógeno. El reactor se selló y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 15 min en un microondas. El medio de reacción se enfrió, se concentró hasta secarse, se recogió en EtOAc y se vertió en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con agua y después con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. Después de la purificación mediante cromatografía rápida en sílice (ciclohexano/EtOAc, gradiente: 90/10 a 75/35), se obtuvieron 0,20 g de un polvo blanco (rendimiento: 28 %).

LCMS (método C): [M+H]⁺ = 464,0, RT = 2,42 min

Etapa 2.5. Clorhidrato de 7-(2-cloropiridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona

15 Se agregó una disolución 4M de cloruro de hidrógeno anhidro en dioxano (1,53 ml, 6,12 mmol) a una disolución de 7-(2-cloropiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona (0,28 g, 0,61 mmol) en 10 ml de DCM. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, el precipitado que se formó se retiró por filtración. El sólido obtenido se recogió en éter diisopropílico, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 150 mg de un polvo blanco (clorhidrato, rendimiento: 66 %).

LCMS (método B): [M+H]⁺ = 380,0, RT = 6,69 min

20 ¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 400 MHz]: 11,18 (1H, s); 8,74 (1H, s); 8,56 (1H, dd); 8,46 (1H, s); 8,35 (1 H, s); 8,06 (1 H, dd); 7,66 (1 H, dd); 5,33 (2H, q)

Ejemplo 3: Clorhidrato de 7-(piridin-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona (compuesto n.º 38)

25 Etapa 3.1. 7-(piridin-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona

30 Se introdujeron de forma sucesiva 7-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona (0,19 g, 0,5 mmol), 2-(tributilestaniil)piridina (0,34 g, 0,7 mmol), Pd(*t*-Bu₃P)₂ (80 mg, 0,2 mmol) y 5 ml de DMF anhidro en un reactor de microondas, en corriente de argón. El reactor se selló y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 10 min en un microondas, se enfrió, se diluyó con EtOAc y se vertió en agua. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. Después de la purificación mediante cromatografía rápida en sílice (ciclohexano/EtOAc, gradiente: 75/25 a 50/50), se obtuvieron 66 mg de un polvo blanco (rendimiento: 31 %).

LCMS (método C): [M+H]⁺ = 430,0, RT = 2,37min

35 Etapa 3.2. Clorhidrato de 7-(piridin-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona

Se agregó una disolución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,4 ml, 1,5 mmol) a una disolución de 7-(piridin-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona (0,06 g/0,15 mmol) en 5 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó durante 2h a temperatura ambiente y se filtró. El precipitado se lavó con DCM y se secó para proporcionar un polvo blanco (clorhidrato; rendimiento: 65 %).

40 LCMS (método A): [M+H]⁺ = 346,0, RT = 6,57 min

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 400 MHz]: 9,32 (1H, s); 8,82 (1H, d); 8,76 (1H, s); 8,42 (1H, s); 8,33 (1 H, d); 8,09 (1 H, m); 7,55 (1 H, m); 5,78 (2H, br s); 5,49 - 5,44 (2H, q).

Ejemplo 4: Clorhidrato de éster metílico de ácido 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-7-il]-piridin-2-carboxílico (compuesto n.º 41)

45 Etapa 4.1. 1,5-dihidro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona

50 Se agregaron bis(pinacolato)diborano (13,8 g, 54 mmol) y acetato de potasio (7,95 g, 34 mmol) a una disolución de 7-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona (5,25 g, 14 mmol) en 90 ml de dioxano anhidro en nitrógeno. Después de agitar la mezcla a 70 °C durante 45 min, se agregaron Pd(dba)₂ (1,56 g, 3 mmol) y triciclohexilfosfina (1,90 g, 7 mmol) y luego el medio de reacción se calentó a 70 °C

5 durante 2 h. El medio de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo obtenido se lavó con éter de petróleo a efectos de extraer el exceso de bis(pinacolato)diborano y luego se eluyó sobre gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo (Aldrich). El filtrado se concentró para proporcionar 5,05 g de un polvo marrón (rendimiento: 54 %).

LCMS (método C): [M+H]⁺ = 397,0, RT = 1,97 min corresponde al ácido [4-oxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,5]naftiridin-7-il]borónico que se obtuvo en las condiciones de este análisis.

10 Etapa 4.2. 3-[4-oxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,5]naftiridin-7-il]piridin-2-carboxilato de metilo y ácido 3-[4-oxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,5]naftiridin-7-il]piridin-2-carboxílico

15 Se introdujeron de forma sucesiva 1,5-dihidro-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,5]naftiridin-4-ona (0,5 g, 0,92 mmol), 3-bromopiridin-2-carboxilato de metilo (0,24 g, 1,10 mmol), carbonato de cesio (0,75 g, 2,30 mmol), PdCl₂(dppf) (0,15 g, 0,18 mmol), 9 ml de DMF y 2,3 ml de agua, en un reactor de microondas, en una corriente de nitrógeno. El reactor se selló y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 10 min en un microondas. El medio de reacción se concentró hasta secarse y se recogió en EtOAc y la disolución se lavó con agua.

20 La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. Después de la purificación mediante cromatografía rápida en sílice (ciclohexano/EtOAc, gradiente: de 70/30 a 40/60), se obtuvieron 0,17 g de 3-[4-oxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,5]naftiridin-7-il]piridin-2-carboxilato de metilo en forma de un polvo marrón (rendimiento: 37 %).

LCMS (método C): [M+H]⁺ = 488,0, RT = 2,22 min

25 La fase acuosa se acidificó hasta alcanzar pH=3 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y después con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse para proporcionar 0,16 g de ácido 3-[4-oxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,5]naftiridin-7-il]piridin-2-carboxílico en forma de un polvo beis (rendimiento: 36 %).

LCMS (método C): [M+H]⁺ = 474,0, RT = 1,94 min

30 Etapa 4.3. Clorhidrato de 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,5]naftiridin-7-il]piridin-2-carboxilato de metilo

El producto se obtuvo según el procedimiento descrito en la Etapa 1.5., utilizando 3-[4-oxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,5]naftiridin-7-il]piridin-2-carboxilato de metilo (0,17 g, 0,35 mmol); se obtuvieron 0,10 g de un polvo blanco (clorhidrato, rendimiento: 70 %).

35 LCMS (método B): [M+H]⁺ = 404,1, RT = 1,26 min

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 400 MHz]: 8,75 (1 H, dd); 8,58 (1 H, d); 8,42 (1 H, s); 8,31 (1 H, d); 8,07 (1 H, dd); 7,80 (1 H, dd); 5,31 (2H, q); 3,69 (3H, s)

Ejemplo 5: Clorhidrato de 7-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,6]naftiridin-4-ona (compuesto n.º 33)

40 Etapa 5.1. 7-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,6]naftiridin-4-ona

45 Se introdujeron de forma sucesiva 7-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,6]naftiridin-4-ona (1,5 g, 3,88 mmol), ácido 2-fluoro-3-piridinilborónico (1,09 g, 7,76 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,90 g, 0,78 mmol), carbonato de cesio (3,16 g, 9,70 mmol), 40 ml de dioxano y 10 ml de agua, en un reactor de microondas, en una corriente de nitrógeno. El reactor se selló y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 10 min en un microondas. El medio de reacción se concentró hasta secarse, se recogió en EtOAc y se vertió en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con agua y después con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta secarse. Después de la purificación mediante cromatografía rápida en sílice (DCM/acetona, gradiente: 100/0 a 96/4), se obtuvieron 1,3 g de un polvo blanco (rendimiento: 75 %).

50 LCMS (método C): [M+H]⁺ = 448,0, RT = 2,32 min

Etapa 5.2. 7-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona

- 5 Se introdujeron de forma sucesiva 7-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona (0,20 g, 0,44 mmol) y pirrolidina (3,69 ml, 43,6 mmol) en un reactor de microondas. El reactor se selló y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 40 min en un microondas, se enfrió y se concentró hasta secarse. Después de la purificación del residuo mediante cromatografía rápida en una fase de amina (RediSep Rf Gold® Amine) (ciclohexano / DCM, gradiente: 60/40 a 40/60), se obtuvieron 0,21 g de un polvo beis (rendimiento: 98 %).

LCMS (método C): $[M+H]^+$ = 499,1, RT = 1,98 min

- 10 Etapa 5.3. Clorhidrato de 7-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona

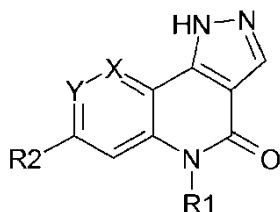
El producto se obtuvo según el procedimiento descrito en la Etapa 1.5, utilizando 7-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona, en forma de un polvo beis (2 clorhidrato, rendimiento: 85 %).

- 15 LCMS (método B): $[M+H]^+$ = 415,2, RT = 0,96 min

$^1\text{H-RMN}$ [(CD₃)₂SO, 400 MHz]: 13 - 14 (1H, br s); 9,45 (1H, s); 8,63 (1H, s); 8,15 (1 H, dd); 8,03 (1 H, d); 7,99 (1 H, s); 7,10 (1 H, t); 5,28 (2H, q); 3,21 (4H, s); 1,83 (4H, s)


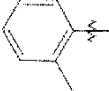
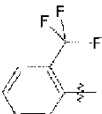
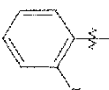
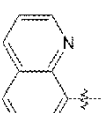
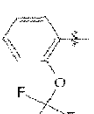
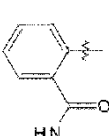
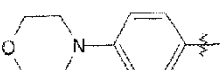
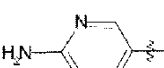
- 20 La tabla a continuación ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de varios compuestos según la invención. En esta tabla, en la columna «sal» «/» representa un compuesto en forma libre, mientras que «HCl» representa un compuesto en forma de sal de clorhidrato y «TFA» representa un compuesto en forma de sal ácido trifluoroacético.

Tabla

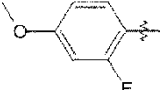
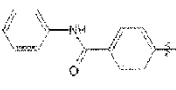
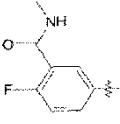
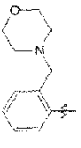
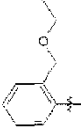
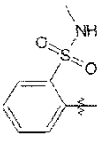
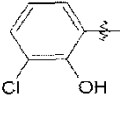
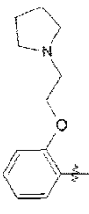


N.º de compuesto	X	Y	R1	R2	sal	vía química	$[M+H]^+$	TR (Min.)	Método LC/MS
1 (Ejemplo 1)	N	CH	CH ₂ CF ₃		HCl	A	380,0	1,41	B
2	N	CH	CH ₂ CF ₃	2-Piridilo	HCl	A	346,0	6,43	A
3	N	CH	CH ₂ CF ₃		HCl	A	444,0	5,03	A
4	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	363,1	1,81	D

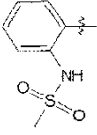
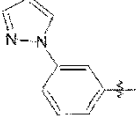
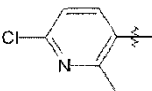
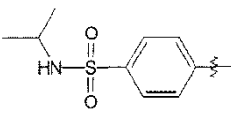
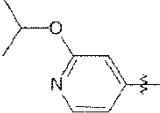
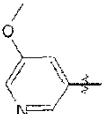
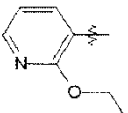
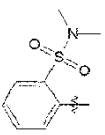
ES 2 633 440 T3

N.º de compuesto	X	Y	R1	R2	sal	vía química	[M+H] ⁺	TR (Min.)	Método LC/MS
									
5	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	359,1	1,78	D
6	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	413,1	1,82	D
7	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	363,1	1,77	D
8	N	CH	CH ₂ CF ₃	4-Piridilo	TFA	A	346,1	1,34	D
9	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	396,1	1,53	D
10	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	429,1	1,87	D
11	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	388,1	3,76	E
12	N	CH	CH ₂ CF ₃		TFA	A	430,2	1,70	D
13	N	CH	CH ₂ CF ₃		TFA	A	361,1	2,31	E

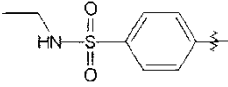
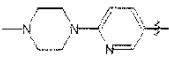
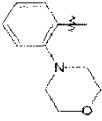
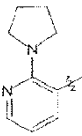
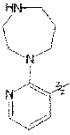
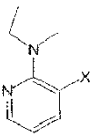
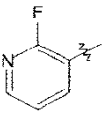
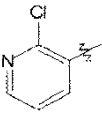
ES 2 633 440 T3

N.º de compuesto	X	Y	R1	R2	sal	vía química	[M+H] ⁺	TR (Min.)	Método LC/MS
14	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	393,1	1,80	D
15	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	464,1	1,82	D
16	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	420,1	1,60	D
17	N	CH	CH ₂ CF ₃		TFA	A	444,2	1,42	D
18	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	403,1	1,81	D
19	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	438,1	1,70	D
20	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	395,1	4,56	E
21	N	CH	CH ₂ CF ₃		TFA	A	458,2	1,43	D

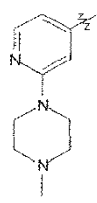
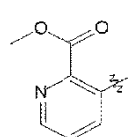
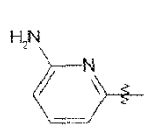
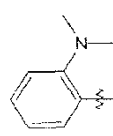
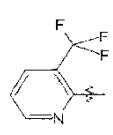
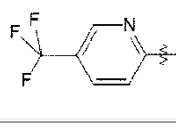
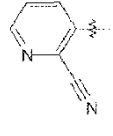
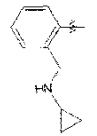
ES 2 633 440 T3

N.º de compuesto	X	Y	R1	R2	sal	vía química	[M+H] ⁺	TR (Min.)	Método LC/MS
22	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	438,1	1,75	D
23	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	411,1	1,78	D
24	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	394,1	1,72	D
25	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	466,1	1,74	D
26	N	CH	CH ₂ CF ₃		TFA	A	404,1	1,88	D
27	N	CH	CH ₂ CF ₃		TFA	A	376,1	3,04	E
28	N	CH	CH ₂ CF ₃		TFA	A	390,1	1,80	D
29	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	452,1	1,67	D
30	N	CH	CH ₂ CF ₃		/	A	452,1	1,69	D

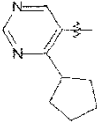
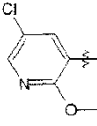
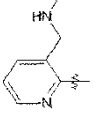
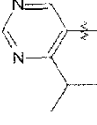
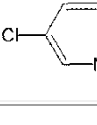
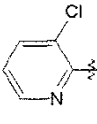
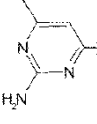
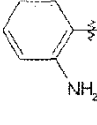
ES 2 633 440 T3

N.º de compuesto	X	Y	R1	R2	sal	vía química	[M+H] ⁺	TR (Min.)	Método LC/MS
									
31	N	CH	CH2CF3		TFA	A	444,2	1,29	D
32	N	CH	CH2CF3		TFA	A	430,2	1,66	D
33 (Ejemplo 5)	N	CH	CH2CF3		HCl	C	415,0	0,96	B
34	N	CH	CH2CF3		HCl	C	444,0	0,97	B
35	N	CH	CH2CF3		HCl	C	403,2	1,14	B
36	N	CH	CH2CF3		/	A	364,1	1,45	B
37 (Ejemplo 2)	CH	N	CH2CF3		/	A	380,0	6,69	A
38 (Ejemplo 3)	CH	N	CH2CF3	2-Piridilo	HCl	A	346,0	6,57	A
39	CH	N	CH2CF3	4-Piridilo	HCl	A	346,0	8,50	A

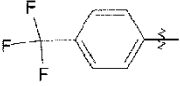
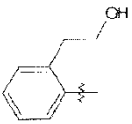
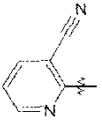
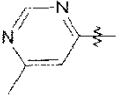
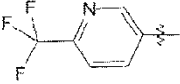
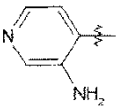
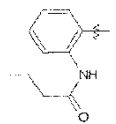
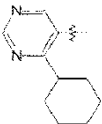
ES 2 633 440 T3

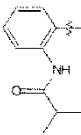
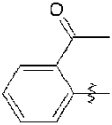
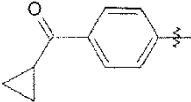
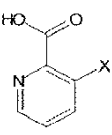
N.º de compuesto	X	Y	R1	R2	sal	vía química	[M+H] ⁺	TR (Min.)	Método LC/MS
40	CH	N	CH ₂ CF ₃		HCl	A	444,0	5,01	A
41 (Ejemplo 4)	CH	N	CH ₂ CF ₃		/	B	404,1	1,26	B
42	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	361,1	2,42	E
43	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	388,1	1,89	D
44	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	414,1	1,71	D
45	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	414,1	1,86	D
46	CH	N	CH ₂ CF ₃		/	B	371,1	1,57	D
47	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	414,2	1,36	D

ES 2 633 440 T3

N.º de compuesto	X	Y	R1	R2	sal	vía química	[M+H] ⁺	TR (Min.)	Método LC/MS
48	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	415,2	1,78	D
49	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	410,1	1,87	D
50	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	389,1	1,11	D
51	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	389,1	1,67	D
52	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	380,1	4,03	E
53	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	380,1	1,68	D
54	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	376,1	2,61	E
55	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	360,1	1,69	D
56	CH	N	CH ₂ CF ₃		/	B	413,1	1,94	D

ES 2 633 440 T3

N.º de compuesto	X	Y	R1	R2	sal	vía química	[M+H] ⁺	TR (Min.)	Método LC/MS
									
57	CH	N	CH ₂ CF ₃		/	B	389,1	1,67	D
58	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	371,1	3,25	E
59	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	361,1	3,11	E
60	CH	N	CH ₂ CF ₃		/	B	414,1	1,81	D
61	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	361,1	1,09	D
62	CH	N	CH ₂ CF ₃		/	B	430,2	1,68	D
63	CH	N	CH ₂ CF ₃		TFA	B	429,2	1,83	D
64	CH	N	CH ₂ CF ₃		/	B	430,2	1,68	D

N.º de compuesto	X	Y	R1	R2	sal	vía química	[M+H] ⁺	TR (Min.)	Método LC/MS
									
65	CH	N	CH ₂ CF ₃		/	B	387,1	3,72	E
66	CH	N	CH ₂ CF ₃		/	B	449,1	1,83	D
67	CH	N	CH ₂ CF ₃	3-Piridilo	TFA	B	346,1	1,43	D
68	CH	N	CH ₂ CF ₃		/	B	390,2	0,89	A

Los compuestos según la invención se sometieron a estudios bioquímicos para determinar su capacidad para inhibir la enzima metionina-aminopeptidasa 2 (ensayo enzimático con enzima aislada).

Ensayo de detección enzimática de MetAP2

5 Para el ensayo enzimático, se obtuvo la proteína MetAP2 humana de un sobrenadante de cultivo de células de insecto (sf9) infectadas con baculovirus recombinante MetAP2.

Antes de llevar a cabo el experimento, se llevó a cabo la diálisis del sobrenadante de MetAP2 durante 24 horas a 4 °C en un tampón (10 mM de Hepes, 100 mM de KCl, glicerol al 10 %, pH 7,4) en presencia de EDTA (1 mM) durante las primeras 12 horas.

10 Se recuperó el sobrenadante de diálisis y se agregó manganeso, que se utilizó como cofactor, hasta una concentración final de 300 µM.

El ensayo enzimático es un procedimiento de dos etapas.

15 Una primera etapa consiste en poner en contacto el compuesto según la invención, la proteína MetAP2 dializada y el sustrato (péptido Met-Pro-Arg-pNa sintetizado por Neosystem), cuya metionina del extremo N se puede escindir con MetAP2, y que lleva en el extremo C un cromóforo para-nitroanilina (pNa), que se puede liberar mediante otra peptidasa solo cuando la metionina del extremo N se haya escindido de antemano.

En consecuencia, la segunda etapa consiste en hacer reaccionar los péptidos escindidos en la etapa anterior con una segunda peptidasa a efectos de liberar el cromóforo. La peptidasa utilizada en la segunda etapa es catepsina, que se obtiene del kit TagZyme "DAPase" (Quiagen, 34366).

20 La actividad de MetAP2 es proporcional a la cantidad de para-nitroanilina liberada que se mide por absorbancia a 405 nm.

La actividad inhibitora con respecto a MetAP2 se obtiene de la concentración que inhibe el 50 % de la actividad de MetAP2.

ES 2 633 440 T3

Los valores de CI_{50} para los compuestos de la invención fueron, en general, inferiores a $1,1 \mu M$, más específicamente, entre 1 y 550 nM e incluso más específicamente, entre 1 y 100 nM, tal como se indica en la siguiente tabla:

N.º de compuesto	hMETAP2 CI_{50} (nM)
1	11
2	64
3	24
4	234
5	3
6	20
7	45
8	60
9	38
10	72
11	1020
12	75
13	102
14	19
15	165
16	20
17	75
18	49
19	4
20	61
21	162
22	8
23	41
24	54

ES 2 633 440 T3

N.º de compuesto	hMETAP2 CI ₅₀ (nM)
25	62
26	109
27	199
28	146
29	82
30	42
31	5
32	187
33	6
34	12
35	38
36	31
37	20
38	28
39	37
40	11
41	34
42	26
43	196
44	28
45	226
46	40
47	21
48	62
49	1090

ES 2 633 440 T3

N.º de compuesto	hMETAP2 CI ₅₀ (nM)
50	459
51	379
52	38
53	13
54	45
55	37
56	339
57	6
58	61
59	58
60	188
61	37
62	46
63	118
64	201
65	41
66	20
67	52
68	727

A efectos de determinar la selectividad de los compuestos de la invención con respecto a la proteína MetAP1, se llevó a cabo un ensayo enzimático con la enzima aislada. La proteína recombinante MetAP1 se produjo en *Escherichia coli*.

El ensayo enzimático con MetAP1 se basó en el mismo principio que el ensayo con MetAP2.

- 5 La actividad de MetAP1 es proporcional a la cantidad de para-nitroanilina liberada que se mide por absorbancia a 405 nm.

Los compuestos de la invención no exhibieron actividad a 10 µM.

Por lo tanto, parece que los compuestos de la invención tienen actividad inhibidora selectiva sobre MetAP2.

Por consiguiente, los compuestos según la invención se deben utilizar como inhibidores de MetAP2.

- 10 Los compuestos según la invención, por lo tanto, se deben utilizar para la preparación de medicamentos, especialmente, medicamentos que son inhibidores de MetAP2.

Por consiguiente, según otro de sus aspectos, un objeto de la invención es medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de este con un ácido farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, los compuestos según la invención se pueden utilizar en el tratamiento o prevención de patologías que implican inhibidores de MetAP2.

- 5 Los compuestos según la invención, por consiguiente, se pueden utilizar en el tratamiento o prevención de fibrosis pulmonar y hepática.

Los compuestos según la invención, por lo tanto, se pueden utilizar también en el tratamiento o prevención de patologías que implican una reactivación de la angiogénesis, tales como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad (ARMD, por sus siglas en inglés) y psoriasis.

- 10 Los compuestos según la invención, por consiguiente, también se pueden utilizar en el tratamiento o prevención de cualquier carcinoma que tenga un grado sustancial de vascularización, tal como carcinoma de pulmonar, mamario, prostático, esofágico, pancreático, hepático, colónico o renal o carcinomas que inducen metástasis, tales como carcinomas y melanomas de colon, mama, hígado y estómago. Estos compuestos se pueden utilizar en monoterapia o en combinación con radioterapia o quimioterapia.

- 15 Por consiguiente, los compuestos según la invención se pueden utilizar también en tratamiento antitumoral, solos o en combinación con quimioterapia o de tumores sólidos, tales como tumores pancreáticos, mamaros, prostáticos, colónicos o renales, neuroblastomas y sarcoma de Kaposi.

- 20 Por lo tanto, los compuestos según la invención también se pueden utilizar en el tratamiento o prevención de hepatocarcinomas, colangiocarcinoma y también mesotelioma maligno, cáncer pancreático, hemoangioma, endometriosis, artritis y, en particular, artritis reumatoide, enfermedades autoinmunitarias, obesidad y microsporidiosis.

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

Los mencionados excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseados, entre los excipientes habituales conocidos para los expertos en la técnica.

- 30 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de la fórmula (I) indicada anteriormente, o la sal de este, se puede administrar en una forma de administración unitaria, como una mezcla con excipientes farmacéuticos típicos, para la prevención o tratamiento de los trastornos o enfermedades mencionados anteriormente.

- 35 Las formas de administración unitaria adecuadas incluyen forma de vía oral tales como comprimidos, cápsulas de gel blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal o inhalación, formas de administración tópica, parenteral tal como transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración rectal e implantes. Para aplicación tópica, los compuestos según la invención se pueden utilizar como cremas, geles, ungüentos o lociones. A modo de ejemplo, una forma de administración unitaria de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los siguientes componentes:

- 40 Compuesto según la invención 50,0 mg

Manitol 223,75 mg

Croscarmelosa sódica 6,0 mg

Almidón de maíz 15,0 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 2,25 mg

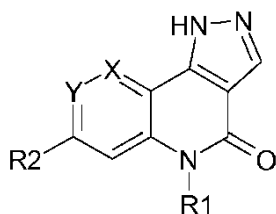
- 45 Estearato de magnesio 3,0 mg

La dosis del principio activo administrada por día puede oscilar de 0,01 a 100 mg/kg y, preferiblemente, 0,02 a 50 mg/kg, en una o más tomas de dosificación. En general, una dosis diaria del compuesto de la invención será la dosis mínima eficaz del compuesto que puede producir un efecto terapéutico.

Pueden existir casos específicos donde son adecuadas dosificaciones más altas o más bajas; dichas dosificaciones no se apartan del alcance de la invención. Según la práctica habitual, el médico determina la dosificación que es adecuada para cada paciente, según el modo de administración y el peso y la respuesta de dicho paciente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que:

- 5 X representa CH o un átomo de nitrógeno,
 Y representa CH o un átomo de nitrógeno, donde X o Y es un átomo de nitrógeno,
 R₁ representa un alquilo (C₁-C₄) no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno,
 R₂ representa un grupo arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:
- 10 - un átomo de halógeno
 - un grupo alquilo (C₁-C₄), donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo heterociclilo, alcoxi (C₁-C₄) o hidroxilo o NHR₃
 - O-R₄
- 15 - (CO)NR₅R_{5'}
 - un grupo heterociclilo, no sustituido o sustituido con uno o más grupo alquilo (C₁-C₄)
 - un grupo cicloalquilo
 - un grupo ciano
 - NR₆R_{6'}
- 20 - SO₂NR₆R_{6'}
 - NHSO₂R₇
 - NH(CO)R₇
 - (CO)R₈ y
 - un grupo heteroarilo
- 25 R₃ representa un grupo alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo,
 R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupo heterociclilo,
 R₅ y R_{5'} representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₄) o arilo
 R₆ y R_{6'} representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄),
- 30 R₇ representa un grupo alquilo (C₁-C₄) y
 R₈ representa un grupo alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo o hidroxilo,
 en forma de una base, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, incluida mezcla racémica y sal de adición con un ácido.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque X representa un átomo de nitrógeno e Y representa CH, en forma de una base, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, incluida mezcla racémica y sal de adición con un ácido.
- 5 3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque X representa CH e Y representa un átomo de nitrógeno, en forma de una base, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, incluida mezcla racémica y sal de adición con un ácido.
4. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R1 representa un grupo alquilo (C₁-C₄) no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor, en forma de una base, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, incluida mezcla racémica y sal de adición con un ácido.
- 10 5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 4, caracterizado porque R1 representa un grupo trifluoroetilo, en forma de una base, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, incluida mezcla racémica y sal de adición con un ácido.
6. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R2 representa un grupo arilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:
- 15 - un átomo de halógeno
- un grupo alquilo (C₁-C₄), donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo heterociclilo, alcoxi (C₁-C₄) o hidroxilo o NHR₃
- un grupo hidroxilo
- O-R₄
- 20 - (CO)NHR₅
- un grupo heterociclilo, no sustituido o sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₄)
- NR₆R_{6'}
- SO₂NR₆R_{6'}
- NHSO₂R₇
- 25 - NH(CO)R₇
- (CO)R₈ y
- un grupo heteroarilo,
- en forma de una base, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, incluida mezcla racémica y sal de adición con un ácido.
- 30 7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, caracterizado porque R2 representa un grupo fenilo, en forma de una base, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, incluida mezcla racémica y sal de adición con un ácido.
8. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R2 representa un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:
- un átomo de halógeno
- 35 - un grupo alquilo (C₁-C₄), donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo heterociclilo, alcoxi (C₁-C₄) o hidroxilo o NHR₃
- O-R₄
- un grupo heterociclilo, no sustituido o sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₄)
- un grupo cicloalquilo
- 40 - un grupo ciano
- NR₆R_{6'} y
- (CO)R₈,

en forma de una base, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, incluida mezcla racémica y sal de adición con un ácido.

9. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 8, caracterizado porque R2 representa un grupo heteroarilo que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno, en forma de una base, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, incluida mezcla racémica y sal de adición con un ácido.

10. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque R2 representa un grupo piridina, pirimidina o quinolina, en forma de una base, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, incluida mezcla racémica y sal de adición con un ácido.

11. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que se seleccionan de la siguiente lista:

- 10 7-(2-Cloro-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
7-Piridin-2-il-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
7-(4-Fluoro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
7-o-Tolil-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- 15 5-(2,2,2-Trifluoro-etil)-7-(2-trifluorometil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
7-(2-Fluoro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
7-Piridin-4-il-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
7-Quinolin-8-il-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
5-(2,2,2-Trifluoro-etil)-7-(2-trifluorometoxi-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- 20 2-[4-Oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-7-il]-benzamida
7-(4-Morfolin-4-il-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
7-(6-Amino-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
7-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
4-[4-Oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-7-il]-N-fenil-benzamida
- 25 2-Fluoro-N-metil-5-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-7-il]-benzamida
7-(2-Morfolin-4-il-metil-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
7-(2-Etoximetil-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
N-Metil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-7-il]-bencenosulfonamida
7-(3-Cloro-2-hidroxi-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- 30 7-[2-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
N-{2-[4-Oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida
7-(3-Pirazol-1-il-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
7-(6-Cloro-2-metil-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- 35 N-Isopropil-4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-7-il]-
bencenosulfonamida
7-(2-Isopropoxi-piridin-4-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
7-(5-Metoxi-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
7-(2-Etoxi-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona

N,N-Dimetil-2-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-7-il]-bencenosulfonamida

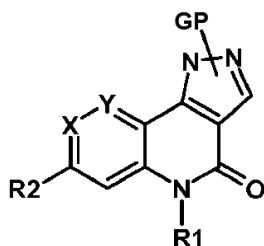
- N*-Etil-4-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-7-il]-bencenosulfonamida
- 7-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- 5 7-(2-Morfolin-4-il-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- 7-(2-Pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- 7-(2-[1,4]Diazepan-1-il-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- 7-[2-(Etil-metil-amino)-piridin-3-il]-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- 7-(2-Fluoro-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-4-ona
- 10 7-(2-Cloro-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 7-Piridin-2-il-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 7-Piridin-4-il-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 15 Éster metílico de ácido 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-7-il]-piridin-2-carboxílico
- 7-(6-Amino-piridin-2-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 7-(2-Dimetilamino-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 5-(2,2,2-Trifluoro-etil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 5-(2,2,2-Trifluoro-etil)-7-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 20 3-[4-Oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-7-il]-piridin-2-carbonitrilo
- 7-(2-Ciclopropilaminometil-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 7-(4-Ciclopentil-pirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 7-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 7-(3-Metilaminometil-piridin-2-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 25 7-(4-Isopropil-pirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 7-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 7-(3-Cloro-piridin-2-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 7-(2-Amino-6-metil-pirimidin-4-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 7-(2-Amino-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 30 5-(2,2,2-Trifluoro-etil)-7-(4-trifluorometil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 7-[2-(2-Hidroxi-etil)-fenil]-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 2-[4-Oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-7-il]-nicotinonitrilo
- 7-(6-Metil-pirimidin-4-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 5-(2,2,2-Trifluoro-etil)-7-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- 35 7-(3-Amino-piridin-4-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
- N*-{2-[4-Oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-7-il]-fenil}-butiramida
- 7-(4-Ciclohexil-pirimidin-5-il)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona

N-{2-[4-Oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-7-il]-fenil}-isobutiramida
 7-(2-Acetil-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
 7-[4-(ciclopropilcarbonil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona
 7-Piridin-3-il-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,5-dihidro-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4-ona

5 Ácido 3-[4-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-7-il]-piridin-2-carboxílico

en forma de una base, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, incluida mezcla racémica y sal de adición con un ácido.

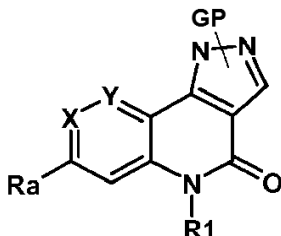
12. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque un compuesto de fórmula (VII)



10 en el que X, Y, R1 y R2 son como se describieron en la reivindicación 1 y GP representa un grupo protector seleccionado de un grupo SEM o THP,

se somete a una reacción de desprotección para obtener un compuesto de fórmula (I).

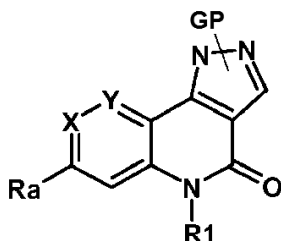
15 13. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 12, caracterizado porque un compuesto de fórmula (VI)



en el que X, Y e R1 son como se describieron en la reivindicación 1, GP representa un grupo protector seleccionado de un grupo SEM o THP y Ra representa un átomo de cloro o bromo, y un compuesto R2-E, en el que R2 es como se describe en la reivindicación 1 y E representa un grupo saliente,

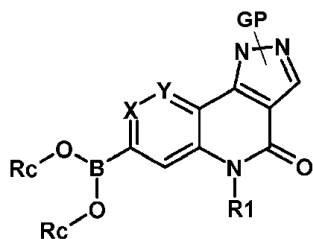
20 se someten a una reacción de acoplamiento organometálico catalizada con un catalizador de paladio para proporcionar un compuesto de la fórmula (VII).

14. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 12, caracterizado porque un compuesto de fórmula (VI)



25 en el que X, Y e R1 son como se describieron en la reivindicación 1, GP representa un grupo protector seleccionado de un grupo SEM o THP y Ra representa un átomo de cloro o bromo,

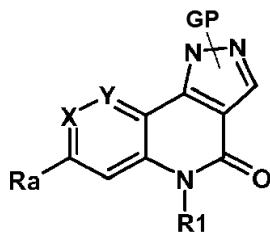
se somete a una reacción de acoplamiento catalizada con un catalizador de paladio, con un derivado de diborano, para proporcionar un ácido o éster borónico de fórmula (VIII)



- 5 en el que X, Y e R1 son como se describieron en la reivindicación 1, GP representa un grupo protector seleccionado de un grupo SEM o THP y Rc representa un átomo de hidrógeno o los dos grupos Rc representan cada uno un átomo de carbono y están unidos entre sí, no sustituidos o sustituidos con uno o más grupo alquilo (C₁-C₄),

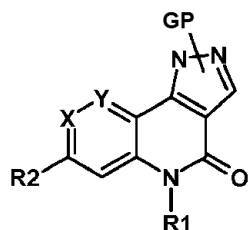
y el compuesto de la fórmula (VIII) se somete a una reacción de acoplamiento Suzuki catalizada con un catalizador de paladio, con un compuesto R2-E, en el que R2 es como se describió en la reivindicación 1 y E representa un grupo saliente, para proporcionar un compuesto de fórmula (VII).

- 10 15. Compuesto de fórmula (VI)



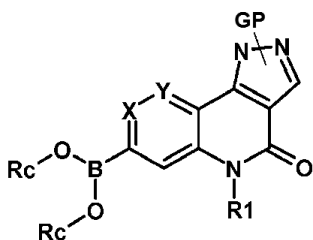
en el que X, Y e R1 son como se describieron en la reivindicación 1, GP representa un grupo protector seleccionado de un grupo SEM o THP y Ra representa un átomo de cloro o bromo.

16. Compuesto de fórmula (VII)



- 15 en el que X, Y, R1 y R2 son como se describieron en la reivindicación 1 y GP representa un grupo protector seleccionado de un grupo SEM o THP.

17. Compuesto de fórmula (VIII)



- 20 en el que X, Y e R1 son como se describieron en la reivindicación 1, GP representa un grupo protector seleccionado de un grupo SEM o THP y cada Rc representa un átomo de hidrógeno o los dos grupos Rc representan cada uno un átomo de carbono y están unidos entre sí, no sustituidos o sustituidos con alquilo (C₁-C₄).

18. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición de este compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).
- 5 19. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, y además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
20. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso como inhibidor de MetAP2.
- 10 21. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en el tratamiento o prevención de fibrosis pulmonar y hepática, de patologías que implican una reactivación de la angiogénesis tales como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad (ARMD) y psoriasis, y cualquier carcinoma que tenga un grado sustancial de vascularización, tal como carcinoma de pulmonar, mamario, prostático, esofágico, pancreático, hepático, colónico o renal o carcinomas que inducen metástasis, tales como carcinomas y melanomas de colon, mama, hígado y estómago, de tumores sólidos, tales como tumores pancreáticos, mamarios, prostáticos, colónicos o renales, neuroblastomas y sarcoma de Kaposi, de hepatocarcinomas, colangiocarcinoma y también mesotelioma maligno, cáncer pancreático, hemoangioma, endometriosis, artritis y, en particular, artritis reumatoide, enfermedades autoinmunitarias, obesidad y microsporidiosis.
- 15