



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-141427

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE 7-ALQUINIL-1,8-NAFTIRIDONAS, SU

PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-141427- -00000-0000

Fecha 2009-12-10 16:18:28 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 125

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá/Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número 35.456.344 / T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Antoine ALAM
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

3. Isabelle BLANC
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5. Olivier DUCLOS
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

2. Sandrine BISCARRAT
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

4. Françoise BONO
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

6. Gary MCCORT
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/FR2008/000793 Fecha: 11 de junio de 2008
Publicación Internacional No. WO 2009/007535 A3 Fecha: 15 de enero de 2009

6

Título (54)
DERIVADOS DE 7-ALQUINIL-1,8-NAFTIRIDONAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 471/004 A61K 31/435

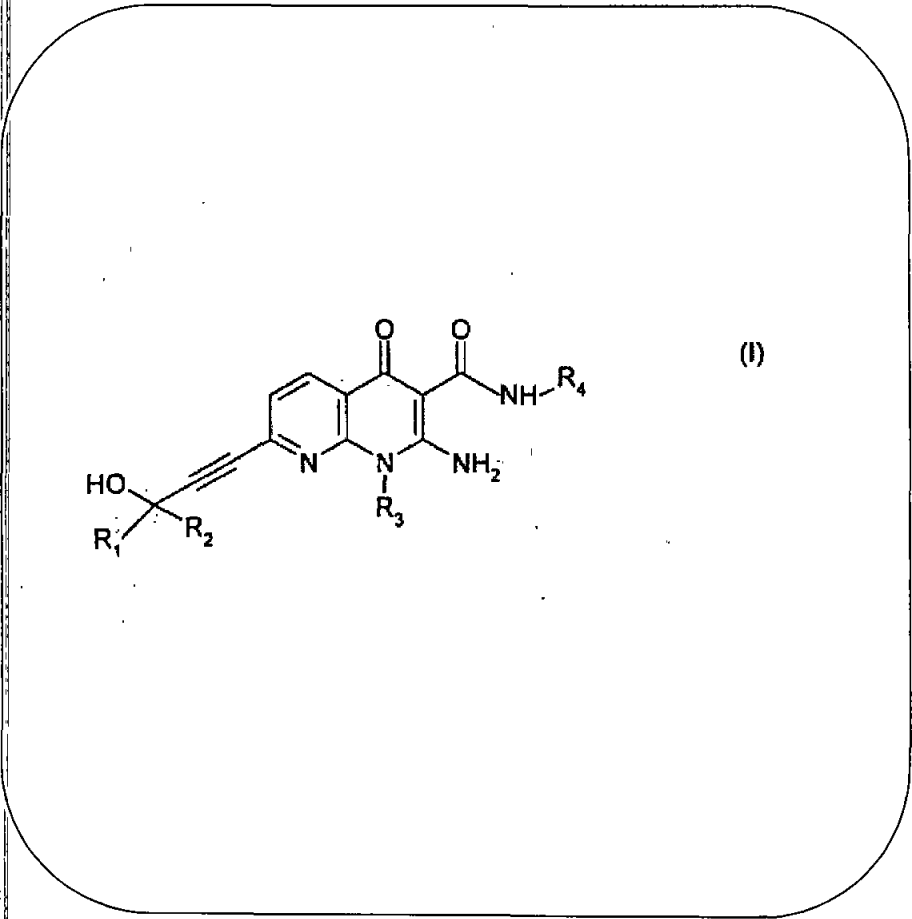
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	FR	13 de junio de 2007	0704192

9	Comprobante de pago No.: 09-84,010	Fecha: 9 de noviembre de 2009
	Comprobante de pago No.: 09-89,789	Fecha: 30 de noviembre de 2009

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.00.
☒	Comprobante de pago por 6 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$150.000.00.
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒	Poderes, si fuere el caso.
☒	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐	Declaraciones.
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☒	Arte final 12x12
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia De Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/007535 A3

Descripción:

Páginas 49 en el idioma original

Páginas 48 en español

Reivindicaciones: Número (s) 21

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

ME-43 4

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 43 N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
SANOFI-AVENTIS

34175
7804

domiciliado (s) en/of 174, avenue de France
F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent
application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (confiramos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys, at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights. b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, and measures of protection for which I (we) request the protection of the Court, and administrative suits relating to these rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney. **04 DIC. 2005**

COMO NOTARIA SETA DEL CIRCULO DE BOGOTA
DICE HAGO CONSTAR QUE EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ, D. C. REPUBLICA DE COLOMBIA
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessus.

ANNUILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par M. Koenig

3. - agissant en qualité de NOTAIRE

4. - est revêtu du sceau de ANNUILLE

ATTESTE

5. - à Paris

le

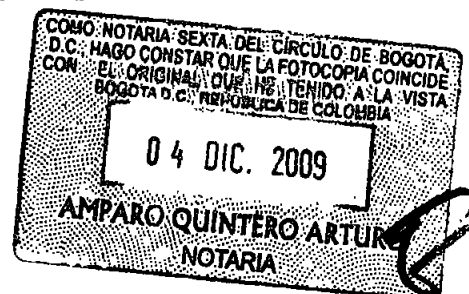
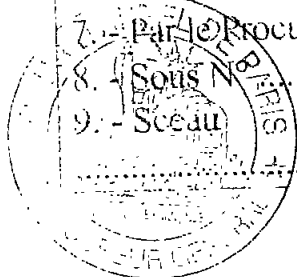
21 JUIN 2005

6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8. - Sous N° 81902/2005

9. - Sceau

Le. signature



K. L. ASSOCIÉS



Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris

Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
Le présent acte public
2. a été signé par
3. agissant en qualité de
4. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

5. à
6. le
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :
10. Signature :

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

04 DIC. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par *M^e Koenig*

3. - agissant en qualité de *Notaire*

4. - est revêtu du sceau de *Act. E.I.U.D.E.*

ATTESTE

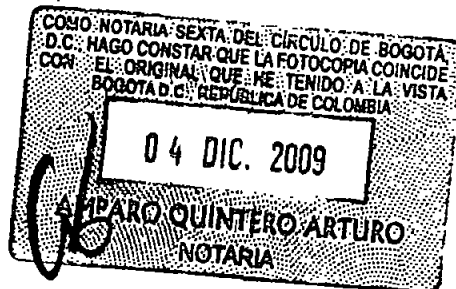
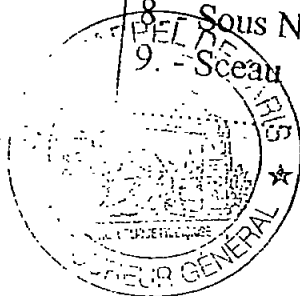
5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel

8. Sous N° *81903*

9. - Sceau

Le. *[Signature]* signature



7

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma Ilegible)
L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

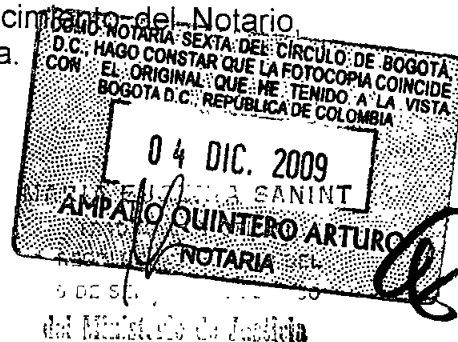
es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARÍA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA
DEL PODER JUDICIAL



(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. País: República Francesa
El presente Documento Público
- 2. Fue firmado por el Abogado Koenig
- 3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
- 4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

- 5. En París
- 6. El 21 de junio de 2005
- 7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
- 8. Bajo el Número 81903
- 9. Sello/Estampilla:
Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.
- 10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA
DE LA TRADUCCION FIEL Y COMPLETA
DEL TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA DE PARIS

Maria Eugenia Sanint

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

04 DIC. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NO HABIA SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JOSE DE
LOATA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES; FIR
MA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Sanin

RECEIVED POR EL No. (S)

SEGUNDA ATENCION(S)

12 JUL 2005

12 JUL 2005

2005 JUL 12 P 1:28

mcB
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAFE DE BOGOTA D.C.

101-511514
FBI - NEW YORK
JAN 11 1964
RECEIVED
FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION
U. S. DEPARTMENT OF JUSTICE

MINISTERIO DEL INTERIOR

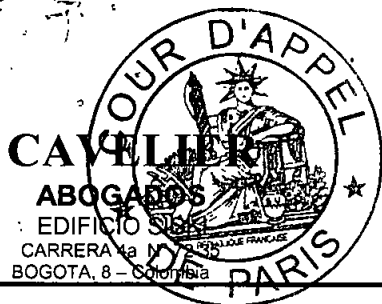
4424

James Smith
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

04 DIC. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



370

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

domiciliado(s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos),
sin limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de
domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la
patente de invención correspondiente en la República de
Colombia.

40
FR2007/045/CO

9

CESSION

Je (nous), soussigné(s)

ALAM Antoine, c/o sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de
France, 75013 PARIS, FRANCE

BISCARRAT Sandrine, c/o sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de
France, 75013 PARIS, FRANCE

BLANC Isabelle, c/o sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de
France, 75013, PARIS, FRANCE

BONO Françoise, c/o sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de
France, 75013 PARIS, FRANCE

DUCLOS Olivier, c/o sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de
France, 75013 PARIS, FRANCE

MCCORT Gary, c/o sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de
France, 75013 PARIS, FRANCE

déclare (déclarons) sous serment être le(s) seul(s) et véritable(s)

inventeur(s) de l'invention:

DÉRIVÉS DE 7 -ALKYNYL-1, 8-NAPHTHYRIDONES,
LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN
THÉRAPEUTIQUE

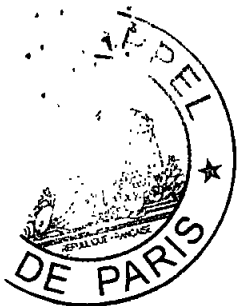
déclare (déclarons) en outre céder et transférer sans limitation
au profit de la société

sanofi-aventis

une société constituée et existant selon les lois de France

domiciliée à 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Tous les droits inhérents à cette invention et que cette
société est autorisée à solliciter en son nom le brevet
correspondant en République de Colombie.



10

FR2007/045/CO

Dado y firmado hoy/ Fait et signé le _____

en/à _____

Firma

Signature

ALAM Antoine

7 oct 2009

BISCARRAT Sandrine

27 octobre 2009

BLANC Isabelle

8 oct 2009

BONO Françoise

12 oct 2009

DUCLOS Olivier

13 oct 2009

MCCORT Gary

octobre 20th 2009Je soussigné Me **Hervé POMMERY**

Notaire à Paris, certifie matériellement

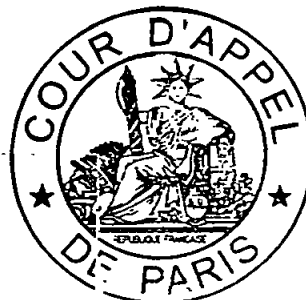
la signature de Messieurs Antoine ALAM;

Olivier DUCLOS; Gary MCCORT et

Mesdames Sandrine BISCARRAT; Isabelle BLANC; Françoise BONO.

apposée sur le présent document.

Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par *M^e POHHERY*

3. agissant en qualité de *Notaire*

4. est revêtu du sceau/timbre de *Son étude*

Attesté

5. à Paris

6. le *27 OCT. 2009*

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

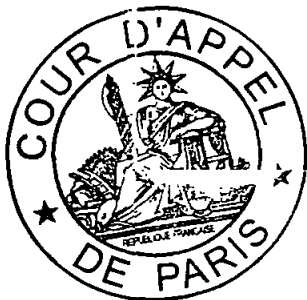
8. sous n° *84683*

9. Sceau :

10. Signature :

Jean MARTIN

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



JL

TRADUCCION OFICIAL NO. 945/2009-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL POR RESOLUCIÓN NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

CESIÓN

NOSOTROS, ABAJO FIRMANTES:

ALAM ANTOINE, domiciliado en c/o sanofi-aventis, Departamento de Patentes,
174 avenue de France 75013 PARIS, FRANCIA

BISCARRAT SANDRINE, domiciliada en c/o sanofi-aventis, Departamento de
Patentes, 174 avenue de France 75013 PARIS, FRANCIA

BLANC ISABELLE, domiciliado en c/o sanofi-aventis, Departamento de Patentes,
174 avenue de France 75013 PARIS, FRANCIA

BONO FRANCOISE, domiciliado en c/o sanofi-aventis, Departamento de
Patentes, 174 avenue de France 75013 PARIS, FRANCIA

DUCLOS OLIVIER, domiciliado en c/o sanofi-aventis, Departamento de Patentes,
174 avenue de France 75013 PARIS, FRANCIA

McCORT GARY, domiciliado en c/o sanofi-aventis, Departamento de Patentes,
174 avenue de France 75013 PARIS, FRANCIA

Declaramos bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención:

DERIVADOS DE 7-ALKINIL-1, 8-NAFTIRIDONAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin limitación a favor de la
sociedad sanofi-aventis

Constituida y existente de conformidad con las leyes de FRANCIA, domiciliada en
174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCIA, todos los derechos inherentes a
dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su
nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.



TRADUCCION OFICIAL NO. 945/2009-.

FIRMADO: ALAM ANTOINE	7 DE OCTUBRE DE 2009
FIRMADO: BISCARRAT SANDRINE	22 DE OCTUBRE DE 2009
FIRMADO: BLANC ISABELLE	8 DE OCTUBRE DE 2009
FIRMADO: BONO FRANCOISE	12 DE OCTUBRE DE 2009
FIRMADO: DUCLOS OLIVIER	20 DE OCTUBRE DE 2009
FIRMADO: MCCOR GARY	20 DE OCTUBRE DE 2009

EL SUSCRITO ABOGADO **HERVE POMMERY**, NOTARIO DE PARIS,
CERTIFICA LA AUTENTICIDAD DE LAS FIRMAS DE LOS SEÑORES ANTOINE
ALAM; OLIVIER DUCLOS; GARY MCCOR Y DE LAS SEÑORAS SANDRINE
BISCARRAT; ISABELLE BLANC; FRANCOISE BONO, PUESTAS EN EL
PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACION NO CONLLEVA NINGUNA
VERIFICACION ACERCA DE LA EXACTITUD DE LOS HECHOS Y ACTOS
MENCIONADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.

FIRMADO: **HERVE POMMERY**, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.
HAY SELLO DEL NOTARIO.

[Handwritten signature]



13

TRADUCCION OFICIAL NO. 945/2009-.

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: EL **ABOGADO POMMERY**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARIS
6. EL: 27 DE OCTUBRE DE 2009
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: **84683**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE



MANEJO DE
RELACIONES
EXTERIORES

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

148826
Helena Uribe
COYATRA ALACALDE
DOCUMENTOS DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2009 NOV 31 A 9:49

Elie
JEFE DE RELACIONES
BOGOTA D.C.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 janvier 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/007535 A3

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)

Paris (FR). DUCLOS, Olivier [FR/FR], c/o Sanofi-Aven-
tis, Département Brevet, 174 Avenue de France, F-75013
Paris (FR). MC CORT, Gary [US/FR], c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013
Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PC11/FR2008/000793

(22) Date de dépôt international : 11 juin 2008 (11.06.2008)

(74) Mandataire : BOURON, Estelle, c/o Sanofi-aventis, De-
partement Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0704192 13 juin 2007 (13.06.2007) FR

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR], 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

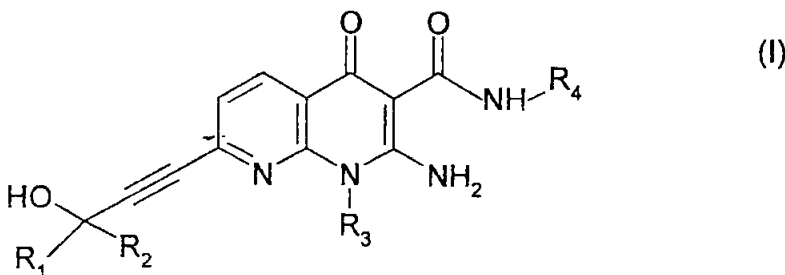
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ALAM,
Antoine [FR/FR], c/o Sanofi-aventis, Département
Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).
BISCARRAT, Sandrine [FR/FR], c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR). blanc, Isabelle [FR/FR], c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013
Paris (FR). BONO, Françoise [FR/FR], c/o Sanofi-aven-
tis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DERIVATIVES OF 7-ALKYNYL-1,8-NAPHTHYRIDONES, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE OF
SAME IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DERIVES DE 7-ALKYNYL-1,8-NAPHTHYRIDONES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THE-
RAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates to derivatives of 7-alkynyl-1,8-naphthyridones having general formula (I), in which R₁, R₂, R₃ and R₄ are as defined in the description. The invention also relates to the preparation method thereof and to the use of same in therapeutics.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de 7-alkynyl-1,8-naphthyridones de formule générale (I) dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la description. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2009/007535 A3

15

WO 2009/007535 A3



NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 9 avril 2009

16

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 janvier 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/007535 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/04 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PC11/FR2008/000793

(22) Date de dépôt international : 11 juin 2008 (11.06.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0704192 13 juin 2007 (13.06.2007) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ALAM,
Antoine [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département
Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).
BISCARRAT, Sandrine [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR). blanc, Isabelle [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013
Paris (FR). BONO, Françoise [FR/FR]; c/o Sanofi-aven-
tis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013

Paris (FR). DUCLOS, Olivier [FR/FR]; c/o Sanofi-Aven-
tis, Département Brevet, 174 Avenue de France, F-75013
Paris (FR). MC CORT, Gary [US/FR]; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013
Paris (FR).

(74) Mandataire : BOURON, Estelle; c/o Sanofi-aventis, De-
partement Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

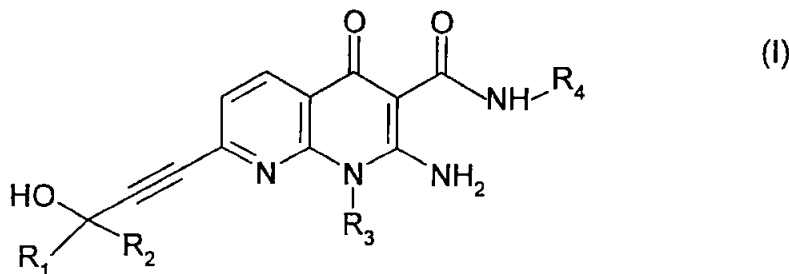
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), curasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DERIVATIVES OF 7-ALKYNYL-1,8-NAPHTHYRIDONES, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE OF
SAME IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DERIVES DE 7-ALKYNYL-1,8-NAPHTHYRIDONES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THE-
RAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates to derivatives of 7-alkynyl-1,8-naphthyridones having general formula (I), in which R₁, R₂, R₃ and R₄ are as defined in the description. The invention also relates to the preparation method thereof and to the use of same in therapeutics.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de 7-alkynyl-1,8-naphthyridones de formule générale (I) : dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la description. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2009/007535 A2

17

WO 2009/007535 A2



NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

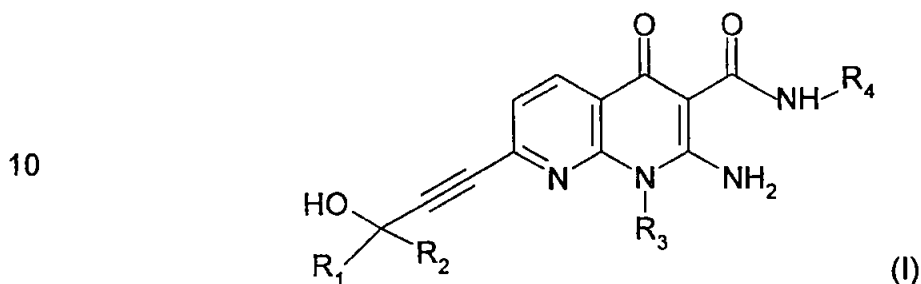
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale. sera republiée
dès réception de ce rapport

DÉRIVÉS DE 7-ALKYNYL-1,8-NAPHTHYRIDONES, LEUR PRÉPARATION
ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés de 7-alkynyl-1,8-
5 naphthyridones, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) :



15 dans laquelle :

R₁ et R₂

(1) représentent indépendamment l'un de l'autre:

20

. soit un atome d'hydrogène,

. soit un groupe alkyle en C1-C7, un groupe -CO-alkyle en C1-C7 ou un
groupe cycloalkyle en C3-C8, où lesdits groupes alkyle et cycloalkyle sont
25 éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes
d'halogène et les groupes hydroxy et alcoxy,

. soit un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes
choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyles en C1-C4, alcoxy en C1-C4,
30 hydroxy, -halogénoalcoxy, -halogénoalkyle, -CN, -NRR', où R et R' sont tels que
définis ci-dessous,

. soit un groupe hétéroaryle éventuellement substitué en des positions
quelconques, y compris sur un atome d'azote dudit hétéroaryle, par un ou plusieurs
35 groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyles en C1-C4 et les
groupes -NRR' où R et R' sont tels que définis ci-dessous,

(2) ou R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte:

. soit un groupe cycloalkyle en C4-C8 ;

- 5 . soit un groupe hétérocyclique saturé de 4 à 8 chaînons comprenant un hétéroatome choisi parmi les atomes N, O et S, et ledit groupe hétérocyclique pouvant être fusionné avec un groupe phényle ;

R₃ représente :

10

. soit un groupe alkyle en C1-C7 linéaire ou ramifié ou un groupe alkyle en C3-C7 dont au moins 3 atomes de carbone sont cyclisés, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes hydroxy, alcoxy, -NRR', -halogénoalkyle et -SO₂-(C1-
15 C4)alkyl, où R et R' sont tels que définis ci-après ;

. soit un groupe -(CH₂)_n-hétérocyclique, où n = 0, 1, 2 ou 3 et où le groupe hétérocyclique comprend entre 4 et 8 chaînons et comprend au moins un hétéroatome choisi parmi les atomes N, O et S, où ledit groupe hétérocyclique est
20 éventuellement substitué par un groupe oxo,

. soit un groupe -(CH₂)_n-hétéroaryle, où n = 0, 1, 2 ou 3 et où le groupe hétéroaryle comprend 5 ou 6 chaînons et comprend un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre ;

25

R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C4 ou un groupe alcoxy en C1-C4 ;

R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène,
30 un groupe alkyle en C1-C4.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leur mélange y
35 compris leur mélange racémique font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou salifiés par des acides ou des bases, notamment des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables. De tels sels d'addition font partie de l'invention. Ces sels sont
5 avantageusement préparés avec des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides ou de bases utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I), font également partie de l'invention.

10 Les composés selon l'invention peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

15 Dans le cadre de la présente invention, et sauf mention différente dans le texte, on entend par :

– un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé comprenant de 1 à 7 atomes de carbone (avantageusement, de 1 à 4 atomes de carbone) et étant linéaire ou, quand la chaîne alkyle comprend au moins 3 atomes de carbone, pouvant être
20 linéaire, ramifié ou partiellement cyclisé. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, iso-butyle, tertio-butyle, méthylène-cyclopropyle, méthylène-cyclohexyle, pentyle, 2,2-diméthylpropyle, hexyle, heptyle, etc ;

– un groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique comprenant de 3 à 8 atomes
25 de carbone et dont tous les atomes de carbones sont engagés dans le cycle. On peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle et cycloheptyle ;

– un groupe alcoxy : un groupe -O-alkyle, où le groupe alkyle est tel que défini ci-dessus ;

– un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;

30 – un groupe halogénoalkyle : un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome d'halogène ; à titre d'exemple, on peut citer -CF₃ ;

– un groupe halogénoalcoxy : un groupe alcoxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome d'halogène ; à titre d'exemple, on peut
35 citer -OCF₃ ;

4

- un groupe aryle : un groupe aromatique monocyclique, tel qu'un groupe phényle ;
- un groupe hétéroaryle : un groupe aromatique comprenant 5 ou 6 chaînons et comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre. On peut citer par exemple les groupes pyridinyle, furanyle, thiényle, pyrimidyle, pyrazinyle et thiazolyle ; et
- un groupe hétérocyclique : un groupe alkyle cyclique comprenant entre 4 et 8 chaînons et comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre. On peut citer par exemple les groupes pipéridinyle, pyrrolidinyle, oxétanyle, tétrahydrofuranyle, tétrahydropyranyle et tétrahydrothiényl.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés qui se définit comme suit :

R₁ et R₂

(3) représentent indépendamment l'un de l'autre:

. soit un atome d'hydrogène,

. soit un groupe alkyle en C1-C7, un groupe -CO-alkyle en C1-C7 ou un groupe cycloalkyle en C3-C8, où lesdits groupes alkyle et cycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes hydroxy et alcoxy,

. soit un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyles en C1-C4, alcoxy en C1-C4, hydroxy, -OCF₃, -CF₃, -CN, -NRR', où R et R' sont tels que définis ci-dessous,

. soit un groupe hétéroaryle éventuellement substitué en des positions quelconques, y compris sur un atome d'azote dudit hétéroaryle, par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyles en C1-C4 et les groupes -NRR' où R et R' sont tels que définis ci-dessous,

(4) ou R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte:

. soit un groupe cycloalkyle en C4-C8 ;

. soit un groupe hétérocyclique saturé de 4 à 8 chaînons comprenant un
5 hétéroatome choisi parmi les atomes N, O et S,
et ledit groupe hétérocyclique pouvant être fusionné avec un groupe phényle ;

R₃ représente :

10 . soit un groupe alkyle en C1-C7 linéaire ou ramifié ou un groupe alkyle en C3-
C7 dont au moins 3 atomes de carbone sont cyclisés, ledit groupe alkyle étant
éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes
d'halogène et les groupes hydroxy, alcoxy, -NRR', -CF₃ et -SO₂-(C1-C4)alkyl, où R et
R' sont tels que définis ci-après ;

15

. soit un groupe -(CH₂)_n-hétérocyclique, où n = 0, 1, 2 ou 3 et où le groupe
hétérocyclique comprend entre 4 et 8 chaînons et comprend au moins un
hétéroatome choisi parmi les atomes N, O et S, où ledit groupe hétérocyclique est
éventuellement substitué par un groupe oxo,

20

. soit un groupe -(CH₂)_n-hétéroaryle, où n = 0, 1, 2 ou 3 et où le groupe
hétéroaryle comprend 5 ou 6 chaînons et comprend un ou plusieurs hétéroatomes
choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre ;

25 R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C4 ou un
groupe alcoxy en C1-C4 ;

R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène,
un groupe alkyle en C1-C4.

30

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe
de composés qui se définit comme suit :

R₁ et R₂

35

6

(1) représentent indépendamment l'un de l'autre:

. soit un atome d'hydrogène,

5 . soit un groupe alkyle en C1-C7, un groupe -CO-alkyle en C1-C7 ou un groupe cycloalkyle en C3-C8, où ledit groupe alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes hydroxy et alcoxy,

10 . soit un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alcoxy en C1-C4,

. soit un groupe hétéroaryle,

(2) ou R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte:

15

. soit un groupe cycloalkyle en C4-C8 ;

. soit un groupe hétérocyclique saturé de 4 à 8 chaînons comprenant un hétéroatome choisi parmi les atomes N, O et S,

20 et ledit groupe hétérocyclique pouvant être fusionné avec un groupe phényle ;

et/ou

R₃ représente :

25

. soit un groupe alkyle en C1-C7 linéaire ou ramifié ou un groupe alkyle en C3-C7 dont au moins 3 atomes de carbone sont cyclisés, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes hydroxy, alcoxy, -NRR', halogénoalkyle et -SO₂-(C1-C4)alkyl, où R et R' sont tels que

30 définis ci-après ;

. soit un groupe -(CH₂)_n-hétérocyclique, où n = 0, 1, 2 ou 3 et où le groupe hétérocyclique comprend entre 4 et 8 chaînons et comprend au moins un hétéroatome choisi parmi les atomes N et O, où ledit groupe hétérocyclique est

35 éventuellement substitué par un groupe oxo,

. soit un groupe $-(CH_2)_n$ -hétéroaryle, où $n = 0$ ou 1 et où le groupe hétéroaryle comprend 5 ou 6 chaînons et comprend un ou plusieurs hétéroatomes d'azote ;

5 et/ou

R₄ représente un groupe alkyle en C1-C4 ou un groupe alcoxy en C1-C4 ;

et/ou

10

R et R' représentent chacun un groupe alkyle en C1-C4 linéaire ou ramifié.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un autre sous-groupe de composés qui se définit comme suit :

15

R₁ et R₂

(1) représentent indépendamment l'un de l'autre:

20

. soit un atome d'hydrogène,

. soit un groupe alkyle en C1-C7, un groupe -CO-alkyle en C1-C7 ou un groupe cycloalkyle en C3-C8, où ledit groupe alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes hydroxy et alcoxy,

25

. soit un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alcoxy en C1-C4, ou

. soit un groupe hétéroaryle,

30

(2) ou R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte:

. soit un groupe cycloalkyle en C4-C8 ;

...

8

. soit un groupe hétérocyclique saturé de 4 à 8 chaînons comprenant un hétéroatome d'oxygène,
et ledit groupe hétérocyclique pouvant être fusionné avec un groupe phényle ;

5 et/ou

R₃ représente :

10 . soit un groupe alkyle en C1-C7 linéaire ou ramifié ou un groupe alkyle en C3-C7 dont au moins 3 atomes de carbone sont cyclisés, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes hydroxy, alcoxy, -NRR', halogénoalkyle et -SO₂-(C1-C4)alkyl, où R et R' sont tels que définis ci-après ;

15 . soit un groupe -(CH₂)_n-hétérocyclique, où n = 0, 1, 2 ou 3 et où le groupe hétérocyclique comprend entre 4 et 8 chaînons et comprend au moins un hétéroatome choisi parmi les atomes N, O, où ledit groupe hétérocyclique est éventuellement substitué par un groupe oxo,

20 . soit un groupe -(CH₂)_n-hétéroaryle, où n = 0 ou 1 et où le groupe hétéroaryle comprend 5 ou 6 chaînons et comprend un ou plusieurs hétéroatomes d'azote ;

et/ou

25 R₄ représente un groupe alkyle en C1-C4 ou un groupe alcoxy en C1-C4 ;

et/ou

30 R et R' représentent chacun un groupe alkyle en C1-C4 linéaire ou ramifié.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un troisième sous-groupe de composés qui se définit comme suit :

35 R₁ et R₂

(1) représentent indépendamment l'un de l'autre:

. soit un atome d'hydrogène,

5 . soit un groupe alkyle en C1-C7, ou un groupe cycloalkyle en C3-C8, où ledit groupe alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes hydroxy et alcoxy,

10 . soit un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alcoxy en C1-C4,

. soit un groupe hétéroaryle,

15 (2) ou R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte un groupe cycloalkyle en C4-C8 ;

et/ou

R₃ représente :

20

. soit un groupe alkyle en C1-C7 linéaire ou ramifié ou un groupe alkyle en C3-C7 dont au moins 3 atomes de carbone sont cyclisés, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes hydroxy, alcoxy, halogénoalkyle et -SO₂-(C1-C4)alkyl ;

25

. soit un groupe -(CH₂)_n-hétérocyclique, où n = 0, 1, 2 ou 3 et où le groupe hétérocyclique comprend entre 4 et 8 chaînons et comprend au moins un hétéroatome choisi parmi les atomes N, O, où ledit groupe hétérocyclique est éventuellement substitué par un groupe oxo,

30

. soit un groupe -(CH₂)_n-hétéroaryle, où n = 0 ou 1 et où le groupe hétéroaryle comprend 5 ou 6 chaînons et comprend un ou plusieurs hétéroatomes d'azote ;

et/ou

35

...

27

10

R₄ représente un groupe alkyle en C1-C4 ;

et/ou

5 R et R' représentent chacun un groupe alkyle en C1-C4 linéaire ou ramifié.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels R₁ et R₂

10

(1) représentent indépendamment l'un de l'autre:

. soit un atome d'hydrogène,

15

. soit un groupe alkyle en C1-C7, un groupe -CO-alkyle en C1-C7 ou un groupe cycloalkyle en C3-C8, où ledit groupe alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes hydroxy et alcoxy,

20 . soit un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alcoxy en C1-C4,

. soit un groupe hétéroaryle,

(2) ou R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte:

25

. soit un groupe cycloalkyle en C4-C8 ;

. soit un groupe hétérocyclique saturé de 4 à 8 chaînons comprenant un hétéroatome choisi parmi les atomes N, O et S,

30

et ledit groupe hétérocyclique pouvant être fusionné avec un groupe phényle ;

Plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels R₁ et/ou R₂ représentent un groupe pyridinyle, thiényle, thiazolyle ou pyrazinyle ou imidazolyle.

35

Plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocyclique choisi parmi un groupe tétrahydrofuranyle ou tétrahydropyranyle, ledit groupe hétérocyclique pouvant
5 être fusionné avec un groupe phényle.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels R_3 représente :

10 . soit un groupe alkyle en C1-C7 linéaire ou ramifié ou un groupe alkyle en C3-C7 dont au moins 3 atomes de carbone sont cyclisés, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes hydroxy, alcoxy, -NRR', halogénoalkyle et -SO₂-(C1-C4)alkyl, où R et R' sont tels que définis ci-après ;

15 . soit un groupe -(CH₂)_n-hétérocyclique, où n = 0, 1, 2 ou 3 et où le groupe hétérocyclique comprend entre 4 et 8 chaînons et comprend au moins un hétéroatome choisi parmi les atomes N et O, où ledit groupe hétérocyclique est éventuellement substitué par un groupe oxo,

20 . soit un groupe -(CH₂)_n-hétéroaryle, où n = 0 ou 1 et où le groupe hétéroaryle comprend 5 ou 6 chaînons et comprend un ou plusieurs hétéroatomes d'azote.

Plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) objets de l'invention,
25 on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels R_3 représente un groupe alkyle en C3-C7 dont au moins 3 atomes de carbone sont cyclisés choisi parmi les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle et méthylène-cyclopropyle.

30 Plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels R_3 représente un groupe -(CH₂)_n-hétérocyclique, où n = 0, 1, 2 ou 3 et où le groupe hétérocyclique est choisi parmi les groupes tétrahydropyranyle, tétrahydrofuranyle ou pyrrolidinyle.

Plus particulièrement, parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels R₃ représente un groupe - (CH₂)_n-hétéroaryle, où n = 1 et où le groupe hétéroaryle représente un groupe pyridinyle.

5

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels R₄ représente un groupe alkyle en C1-C4 ou un groupe alcoxy en C1-C4 ;

10

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels R et R' représentent chacun un groupe alkyle en C1-C4 linéaire ou ramifié.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut notamment citer les
15 composés suivants :

- 2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-éthyl-7-[(1-hydroxycyclopentyl)éthynyl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 20 ▪ (±)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-3-méthylpent-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-25 méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-7-(3-cyclopentyl-3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-7-(3-cyclopropyl-3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 30 ▪ 2-amino-1-éthyl-7-[(1-hydroxycyclobutyl)éthynyl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-7-(3,4-dihydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-4-méthoxy-3-(méthoxyméthyl)but-1-yn-1-yl]-N-35 méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

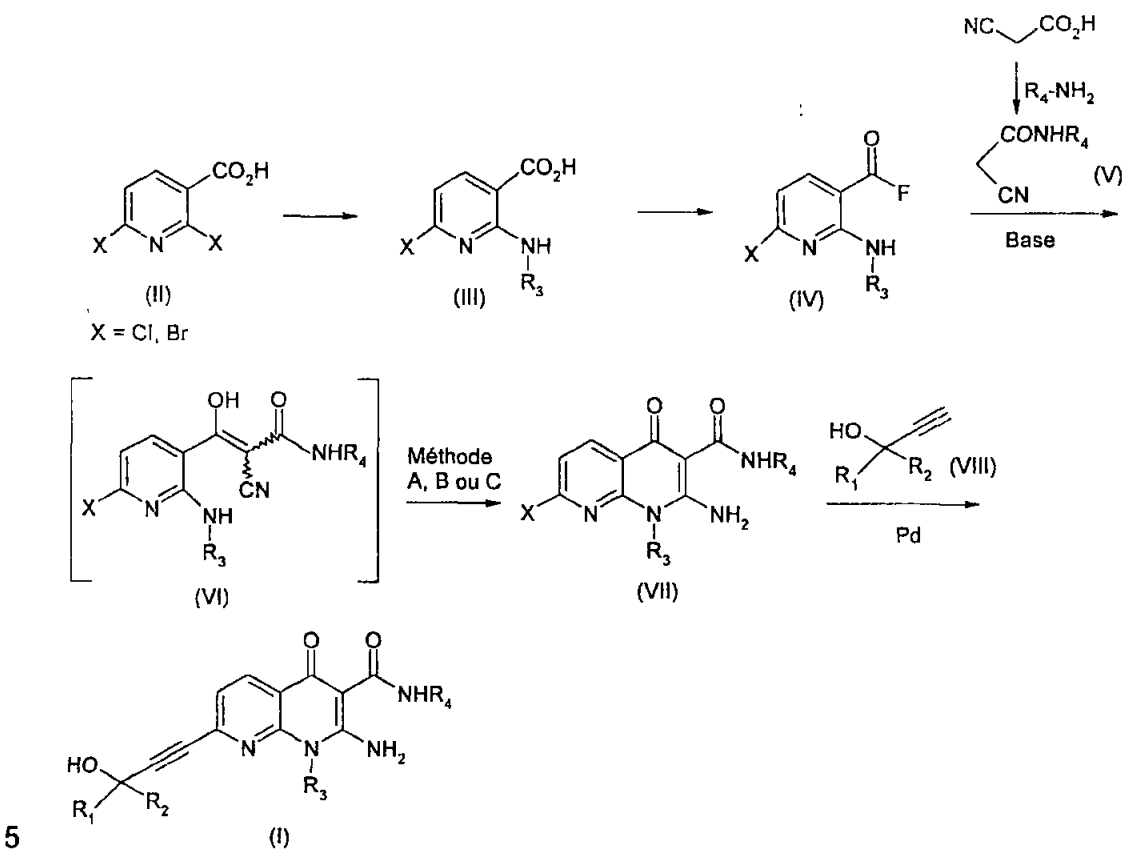
- (±)-2-amino-1-(cyclopropylméthyl)-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-3-phénylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 5 ▪ (±)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(3-thiényl)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(3-méthoxyphényl)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(4-méthoxyphényl)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 10 ▪ (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-(3-méthoxypropyl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-cyclopentyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 15 ▪ (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-isopropyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-isobutyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 2-amino-7-(3-hydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-(3-méthoxypropyl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 20 ▪ (±)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-phénylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-(tétrahydropyran-4-yl)-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 25 ▪ (±)-2-amino-1-cyclohexyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(1,3-thiazol-2-yl)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(méthoxyméthyl)pent-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 30 ▪ (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 35 ▪ (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-

- 1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1-(tetrahydrofuran-2-ylméthyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
 - (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-
- 5 1-(pyridin-2-ylméthyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-3-pyrazin-2-ylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
 - (±)-2-amino-7-(3-cyclopropyl-3-hydroxy-4-méthoxybut-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 10 ▪ (±)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(2-thiényl)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(2-méthoxyphényl)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
 - (±)-2-amino-1-cyclopentyl-7-(3,4-dihydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-
- 15 4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-7-(4-éthoxy-3-hydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
 - (±)-2-amino-1-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 20 (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-1-[3-(méthylsulfonyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (-)-2-amino-1-(cyclopropylméthyl)-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
 - (+)-2-amino-1-(cyclopropylméthyl)-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-
- 25 yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (+)-2-amino-7-(3,4-dihydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
 - (-)-2-amino-7-(3,4-dihydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 30 ▪ (-)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-3-phénylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (+)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-3-phénylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
 - (-)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-(3-
- 35 méthoxypropyl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

- (+)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-(3-méthoxypropyl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (-)-2-amino-1-cyclopentyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 5 ▪ (+)-2-amino-1-cyclopentyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (-)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-isopropyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (+)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-isopropyl-N-10 méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (-)-2-amino-1-cyclohexyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (+)-2-amino-1-cyclohexyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 15 ▪ (-)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (+)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (-)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-20 1-propyl-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (+)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (-)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 25 ▪ (+)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (+)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(méthoxyméthyl)pent-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (-)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(méthoxyméthyl)pent-1-yn-1-yl]-N-méthyl-30 4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (+)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(3-thiényle)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (-)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(3-thiényle)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

Conformément à l'invention, les composés de formule (I) peuvent être préparés selon le procédé présenté dans le schéma 1.

Figure 1



5

Selon la figure 1, un acide 2,6-dihalogénonicotinique de formule (II) où les groupes X représentent des atomes d'halogène (de préférence le chlore ou le brome), et qui est soit commercial, soit préparé selon les méthodes connues de l'Homme de l'art, est monosubstitué à la position 2 par une amine de formule R_3-NH_2 (où R_3 est tel que défini précédemment en rapport avec les composés de formule (I) objets de l'invention), à une température comprise entre 20°C et 150°C, dans un solvant protique tel qu'un alcool ou l'eau et, éventuellement en tube scellé. On obtient un dérivé 2-aminonicotinique de formule (III), que l'on transforme en fluorure d'acide de formule (IV) par action du fluorure cyanuryle à température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la pyridine et dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, comme décrit par G. OLAH et coll. dans *Synthesis* (1973), 487, ou par d'autres méthodes connues de l'Homme de l'art, telles que celles décrites par MUKAIYAMA et TANAKA dans *Chem. Lett.* (1976), 303 ou par ISHIKAWA et SASAKI

dans *Chem. Lett.* (1976), 1407. Les fluorures d'acyles de formule (IV), très réactifs mais stables, sont mis ensuite en réaction avec un cyanoacétamide N-substitué de formule (V) en présence d'une base forte telle que l'hydruure de sodium dans un solvant polaire aprotique tel que le diméthylformamide.

- 5 Si l'on emploie deux équivalents d'hydruure de sodium, après une nuit à température ambiante, on obtient un β -céto-cyanoacétamide de formule (VI), qui est ensuite cyclisé en amino-pyridino[2,3-b]pyridinone de formule (VII) soit par chauffage à une température comprise entre 90 et 125°C dans un solvant polaire tel que le n-butanol, le diméthylsulfoxyde ou le diméthylformamide (méthode A) soit en traitant à
- 10 température ambiante avec une base forte telle que le tert-butoxyde de potassium dans un solvant aprotique de préférence le tétrahydrofurane (méthode B).

Lorsque l'on emploie deux équivalents d'hydruure de sodium à l'étape de condensation du dérivé (IV) avec un dérivé (V), puis on introduit un troisième équivalent de NaH après une agitation d'entre 10 et 16 heures à température

15 ambiante, le composé (VI) déprotonné formé se cyclise *in situ* à cette même température avec de bons rendements pour fournir directement l'amino-pyridino[2,3-b]pyridone de formule (VII) (méthode C).

Les N-alkylcyanoacétamides de formule (V) sont préparés en faisant réagir l'acide cyanoacétique avec un chloroformiate d'alkyle (tel qu'éthyle ou isobutyle) en

20 présence d'une base telle que la triéthylamine, à une température inférieure ou égale à 0°C, puis on fait réagir l'intermédiaire anhydride mixte formé avec un excès d'amine de formule R_4-NH_2 (où R_4 est tel que défini précédemment en rapport avec les composés de formule (I) objets de l'invention).

Pour l'obtention d'une pyridino[2,3-b]pyridinone de formule (I), objet de la

25 présente invention, l'intermédiaire halogéné de formule (VII) est couplé selon les méthodes connues de l'Homme de l'art avec un dérivé approprié d'alcool propargylique $R_1R_2CH(OH)CCH$ de formule (VIII) où R_1 et R_2 sont tels que définis pour le composé de formule (I). Par exemple, l'intermédiaire (VII) est engagé dans une réaction de couplage de Sonogashira avec l'alcyne approprié de formule (VIII) en

30 présence de $PdCl_2(PPh_3)_2$, d'iodure de cuivre de triéthylamine et de diméthylformamide, à une température comprise entre 80°C et 120°C. Cette réaction peut être réalisée dans un tube scellé et sous micro-ondes.

Si nécessaire au cours des étapes réactionnelles présentées dans le schéma

35 1, le groupe hydroxyle ou certaines fonctions réactives situées sur les groupes R_1 , R_2

et R_3 peuvent être protégées temporairement par des groupements protecteurs connus de l'Homme de l'art et tels que décrits dans « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

5 Dans la figure 1, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme de l'art.

10 L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formule (VII) définis dans la figure 1. Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

15 Les exemples suivants illustrent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

20

Les abréviations et formules brutes suivantes sont utilisées :

	CuI	iodure de cuivre
	CH ₂ Cl ₂	dichlorométhane
25	CLHP	chromatographié liquide haute performance
	CL/SM	chromatographie liquide/ spectrométrie de masse
	DMF	diméthylformamide
	DMSO	diméthyl sulfoxyde
	Et ₃ N	triéthylamine
30	h	heure(s)
	HCl	acide chlorhydrique
	MHz	MegaHertz
	MeOH	méthanol
	MgSO ₄	sulfate de magnésium
35	NaCl	chlorure de sodium
	NH ₄ Cl	chlorure d'ammonium
	NH ₄ OH	hydroxyde d'ammonium
	NaHCO ₃	hydrogénocarbonate de sodium
	Na ₂ SO ₄	sulfate de sodium
40	ppm	partie par million
	THF	tétrahydrofurane

▪ **Exemple 1 : 2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (Composé n°2)**

1.1 : Acide 2-(aminoéthyl)-6-chloronicotinique

5 On agite à température ambiante pendant 72 heures une solution de 18,0 g (84,4 mmoles) d'acide 2,6-dichloronicotinique dans 180 ml d'une solution d'éthylamine à 70 % dans l'eau. L'excès d'amine est alors évaporé sous pression réduite, puis on additionne une solution aqueuse d'acide acétique à 10 % jusqu'à la précipitation du produit. Le solide beige est essoré, rincé avec de l'eau froide et séché à l'étuve. On
10 obtient 10,5 g du produit attendu. Point de fusion : 158-160°C. Rendement = 62 %.

1.2 : Fluorure d'acide 2-(aminoéthyl)-6-chloronicotinique

A une suspension de 5,0 g (24,8 mmoles) d'acide 2-(aminoéthyl)-6-chloronicotinique dans 125 ml de dichlorométhane, on ajoute 2 ml (24,8 mmoles) de
15 pyridine et 4,2 ml (49,8 mmoles) de 2,4,6-trifluoro-triazine. On agite le mélange pendant 3 heures à température ambiante puis on filtre. Le solide est rincé avec 50 ml de dichlorométhane et le filtrat est lavé deux fois avec 60 ml d'eau glacée. On sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 5,01 g de produit sous forme d'huile orange. Rendement = 99 %.

20

1.3 : N-méthylcyanoacétamide

A une solution refroidie à -30°C de 10,0 g (116,38 mmoles) d'acide cyanoacétique à 99 % et 16,3 ml (116,9 mmoles) de triéthylamine dans 100 ml de THF anhydre, on ajoute goutte à goutte 12,28 ml (128,44 mmoles) de chloroformate
25 d'éthyle puis on agite à -30°C pendant 1 heure et demie. On additionne ensuite goutte à goutte 300 ml de méthanol saturé en méthylamine gazeuse puis on agite à température ambiante pendant une nuit. On évapore les solvants sous pression réduite et on purifie le produit par filtration sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol (95:5). On obtient 10,0 g de produit sous forme d'un
30 solide beige. Point de fusion = 99°C. Rendement = 87 %

Méthode A (points 1.4 et 1.5 ci-après).

1.4 : 3-[6-chloro-2-(éthylamino)-3-pyridinyl]-2-cyano-3-hydroxy-N-méthyl-2-
35 propénamide

A une solution refroidie à 0-5°C de 9,80 g (100 mmoles) de N-méthylcyano-

acétamide dans 100 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute par petites quantités 3,98 g (100 mmoles) d'hydruure de sodium à 60 % dans de l'huile minérale. Après la fin du dégagement d'hydrogène, on agite le mélange pendant 10 minutes à température ambiante, puis on le refroidit à nouveau à 0-5°C. On additionne alors une

5 solution de 10,09 g (49,8 mmoles) de fluorure d'acide 2-(aminoéthyl)-6-chloronicotinique dans 60 ml de diméthylformamide et on agite le milieu à température ambiante pendant une nuit. On additionne 2,85 ml (49,8 mmoles) d'acide acétique et on évapore les volatiles sous pression réduite. Le résidu est repris dans

10 méthanol (95:5) puis une fois avec un mélange acétate d'éthyle : THF (2:1). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄ puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. On obtient 19,0 g de produit utilisé tel quel dans l'étape suivante.

15 1.5 : 2-amino-7-chloro-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

On chauffe pendant 48 heures à 110°C une solution de 19,0 g du produit brut obtenu à l'issue de l'étape 7.4 (49,8 mmoles) dans 600 ml de n-butanol. On évapore le solvant sous pression réduite et on triture le solide obtenu dans du méthanol. Le

20 solide est ensuite essoré et séché à l'étuve. On obtient 7,9 g du produit attendu sous forme de solide jaune pâle. Point de fusion : 283-286°C. Rendement = 57 %.

Méthode C (point 1.6 ci-après au lieu de 1.4 et 1.5).

25 1.6 : 2-amino-7-chloro-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

A une solution refroidie à 0-5 °C de 0,483 g (4,93 mmoles) de N-méthylcyano-acétamide dans 7 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute par petites quantités 0,394 g (9,95 mmoles) d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile minérale. On poursuit

30 l'agitation à cette température pendant dix minutes puis on additionne une solution de 1,0 g (4,93 mmoles) de fluorure d'acide 2-(aminoéthyl)-6-chloronicotinique dans 5 ml de diméthylformamide. On agite le milieu pendant 1 nuit à température ambiante puis on rajoute par petites quantités 0,197 g (4,93 mmoles) d'hydruure de sodium à 60 %. On poursuit l'agitation à cette température pendant 10 minutes puis on additionne

35 0,56 ml (9,78 mmoles) d'acide acétique. On ajoute ensuite 60 ml d'eau et on essore le

21

solide que l'on rince à l'eau puis on le sèche à l'étuve. On obtient 1,30 g du produit attendu. Point de fusion : 283-284°C. MH^+ = 281. Rendement = 94 %.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 11,75 (s, < 1H, très élargi); 11,00 (q, 1H, élargi); 8,45 (d, 1H); 8,10 (s, 1H élargi); 7,40 (d, 1H); 4,40 (q, 2H); 2,80 (d, 3H); 1,25
5 (t, 3H).

1.7 : 2-amino-1-éthyl-7-(3-méthyl-3-triméthylsilanyloxy-but-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

10 Dans un tricol de 2 l, on introduit successivement 40,7 g de 2-amino-7-chloro-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carboxamide (0,145 mole) et 56,2 ml de [(1,1-diméthyl-2-propynyl)-oxy]triméthylsilane (0,290 mole) dans un mélange de 365 ml de diméthylformamide et 365 ml de triéthylamine. On fait barboter de l'argon pendant 15 minutes dans le mélange réactionnel puis on ajoute
15 successivement 0,983 g de CuI (5,16 mmoles) et 5,1 g de bis(triphénylphosphine) palladium(II)dichloride (7,2 mmoles). Le mélange réactionnel est chauffé pendant 15 heures à 90°C puis concentré sous vide réduit. Le résidu est repris dans 500 ml d'un mélange acétate d'éthyle/ $NaHCO_{3aq}$ (V/V = 1/1) et filtré sur un tampon de célite avec rinçage à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x
20 50 ml) puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur colonne de silice (élution avec un gradient dichlorométhane : acétate d'éthyle, 80 : 20 à 50 : 50 puis un gradient dichlorométhane : méthanol, 95 : 5 à 90 : 10) pour donner 36,2 g de produit attendu (rendement = 62,3%) ainsi que 7,4 g de produit
25 désilylé décrit dans l'étape suivante (rendement = 15,5%).

1.8 : 2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

On dissout 15 g de 2-amino-1-éthyl-7-(3-méthyl-3-triméthylsilanyloxy-but-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (37,4 mmoles)
30 dans 815 ml de tétrahydrofurane. On refroidit la solution à 0°C puis on ajoute 13,0 g de fluorure de tétrabutylammonium, trihydrate (41,2 mmoles). On agite le mélange réactionnel pendant 15 minutes à température ambiante. On évapore à sec et on reprend le résidu dans un mélange acétate d'éthyle/tétrahydrofurane/eau. La phase
35 aqueuse est extraite au dichlorométhane puis les phases organiques sont

regroupées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. On obtient 15 g de produit brut qui sont solubilisés à chaud dans un 1 l de méthanol puis on ajoute 6,75 g de charbon activé et on agite le mélange à 70°C pendant 5 heures. On filtre sur célite et après évaporation sous vide on obtient 11,9 g de produit attendu

5 sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion = 255°C. MH^+ = 329. Rendement = 82,9 %.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, très élargi); 11,00 (q, 1H, élargi); 8,40 (d, 1H); 8,00 (s, 1H élargi); 7,40 (d, 1H); 5,62 (s, 1H, élargi); 4,4 (q, 2H); 2,75 (d, 3H); 1,45 (s, 6H); 1,20 (t, 3H).

10

▪ **Exemple 2 :** ($\pm$)-2-amino-1-éthyl-7-[(3-hydroxytétrahydrofuran-3-yl)éthynyl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
(Composé n°7)

15 2.1 : ($\pm$)-3-éthynyltétrahydro-3-furanol

Une solution de 3-oxotétrahydrofurane (4,97 mmoles ; préparation décrite dans Tetrahedron 1991, 47, 6975-6982) dans 20 ml de tétrahydrofurane est ajoutée à 20 ml d'une solution commerciale de bromure d'éthynylmagnésium 0,5 M dans le tétrahydrofurane (10 mmoles, Aldrich) préalablement refroidie à 0°C. On agite ensuite

20 4 heures à température ambiante et on ajoute une solution de NH_4Cl_{aq} saturée. On extrait à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution de $NaCl_{aq}$ saturée, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. Après purification par chromatographie sur colonne de silice, on obtient

25 jaune avec un rendement de 57%.

2.2 : ($\pm$)-2-amino-1-éthyl-7-[(3-hydroxytétrahydrofuran-3-yl)éthynyl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

Dans un tube pour micro-ondes de 10 ml, on place une suspension de 0,3 g

30 (2,24 mmoles) de 2-amino-7-chloro-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carboxamide dans 17 ml d'un mélange diméthylformamide/triéthylamine (V/V ; 2/1). On fait barboter de l'argon dans cette suspension pendant 10 minutes puis on ajoute successivement 0,319 g (2,79 mmoles) de ($\pm$)-3-éthynyltétrahydro-3-furanol, 0,043 g de CuI (0,23 mmole) et 0,079 g

35 de bis(triphénylphosphine) palladium(II)dichloride (0,11 mmole).

On place le tube scellé dans le four à micro-ondes (appareil CEM, modèle Discover) et le mélange est chauffé sous pression à 90°C pendant 60 minutes (P = 100W) puis refroidi et évaporé à sec. On reprend avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ puis NaCl_{aq} saturées, 5 séchée sur sulfate de sodium ; filtrée et concentré sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (élution avec un gradient dichlorométhane : méthanol, 98 : 2 à 95 : 5). On obtient 0,412 g du produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle.

Point de fusion = 253°C. $\text{MH}^+ = 357$. Rendement = 52 %.

10 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, très élargi); 11,00 (q, 1H, élargi); 8,45 (d, 1H); 8,00 (s, 1H élargi); 7,4 (d, 1H); 5,6 (d, 1H); 4,55-4,30 (m, 3H); 3,95-3,80 (m, 4H); 2,8 (d, 3H); 2,20 (m, 1 H); 1,9-1,35 (m, 8 H); 1,25 (t, 3H).

▪ **Exemple 3 : ($\pm$)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide** (Composé n°8)
15

3.1 : Préparation du ($\pm$)-1-méthoxy-2-méthyl-3-butyn-2-ol

Dans un tricol sous argon, on coule 1400 ml (0,7 mole) d'une solution commerciale de chlorure (ou bromure) d'éthynyl magnésium 0,5 M dans le tétrahydrofurane. On refroidit à 2°C avec un bain de glace et on ajoute lentement la 20 solution de 30 g (0,327 mole) de méthoxyacétone dans 600 ml de tétrahydrofurane (exothermique). On agite pendant 1 heure à 2°C puis on verse sur un mélange glace/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ saturée. On extrait à l'éther puis les phases organiques sont réunies, 25 séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide limité. On obtient le produit attendu sous forme d'une huile marron de 38 g (rendement brut quantitatif) qui est utilisée sans purification ultérieure dans l'étape suivante.

3.2 : ($\pm$)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
30

Dans un tube pour micro-ondes de 80 ml, on place une suspension de 3 g (10,69 mmoles) de 2-amino-7-chloro-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carboxamide dans 20 ml d'un mélange DMF/ Et_3N (V/V ; 1/1). On fait barboter de l'argon dans cette suspension pendant 10 minutes puis on ajoute 35 successivement 1,83 g de ($\pm$)-1-méthoxy-2-méthyl-3-butyn-2-ol (16,03 mmoles),

24

0,081 g de CuI (0,43 mmole) et 0,375 g de bis(triphénylphosphine) palladium(II)dichloride (0,53 mmole).

On place le tube scellé dans le four à micro-ondes (appareil CEM, modèle Discover) et le mélange est chauffé sous pression à 90°C pendant 60 minutes (P = 100W) puis refroidi et évaporé à sec. Le résidu est repris dans un mélange acétate d'éthyle/THF puis lavé avec une solution aqueuse HCl 0,1N. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide.

Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (dépôt solide; élution avec un gradient cyclohexane : acétate d'éthyle, 30 : 70 à 20 : 80). On obtient 2,49 g du produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle.

Le produit peut-être recristallisé dans l'éthanol pour donner des cristaux blancs.

Point de fusion = 211°C. MH^+ = 358. Rendement = 65 %.

RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, très élargi); 11,00 (q, 1H, élargi); 8,45 (d, 1H); 8,00 (s, 1H élargi); 7,4 (d, 1H); 5,8 (s, 1H); 4,4 (q, 2H); 3,5-3,3 (m+s, 5H); 2,8 (d, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,2 (t, 3H).

▪ **Exemple 4 : ($\pm$)-2-amino-7-(3-cyclopentyl-3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide** (Composé n°10)

4.1 : ($\pm$)-1-cyclopentylprop-2-yn-1-ol

Une solution de 0,87 ml de cyclopentanecarboxaldehyde (8,15 mmoles; Aldrich) dans 10 ml de tétrahydrofurane est ajouté à 18 ml d'une solution commerciale de bromure d'éthynylmagnésium 0,5 M dans le tétrahydrofurane (10 mmoles, Aldrich) préalablement refroidie à 0°C. On agite ensuite 2 heures à température ambiante et on ajoute une solution de NH₄Cl_{aq} saturée. On extrait à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution de NaCl_{aq} saturée, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. On obtient 0,931 g de ($\pm$)-1-cyclopentylprop-2-yn-1-ol sous forme d'une huile marron clair avec un rendement de 92%.

4.2 : ($\pm$)-2-amino-7-(3-cyclopentyl-3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

Dans un tube pour micro-ondes de 10 ml, on place une suspension de 1 g

25

(3,56 mmoles) de 2-amino-7-chloro-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carboxamide dans 25 ml d'un mélange diméthylformamide/triéthylamine (V/V ; 2.5/1). On fait barboter de l'argon dans cette suspension pendant 10 minutes puis on ajoute successivement 0,931 g (7,5 mmoles) de (±)-1-cyclopentylprop-2-yn-1-ol, 0,068 g de CuI (0,36 mmole) et 0,125 g de bis(triphénylphosphine) palladium(II)dichloride (0,18 mmole).

On place le tube scellé dans le four à micro-ondes (appareil CEM, modèle Discover) et le mélange est chauffé sous pression à 80°C pendant 17 minutes (P = 50 W). On évapore à sec puis on reprend avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement avec NaHCO_{3aq} puis NaCl_{aq} saturées, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentré sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (élution avec un gradient dichlorométhane : méthanol, 98 : 2 à 95 : 5). On obtient 0,73 g du produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle.

Point de fusion = 253°C. MH⁺ = 369. Rendement = 56 %.

RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, très élargi); 11,00 (q, 1H, élargi); 8,45 (d, 1H); 8,00 (s, 1H élargi), 7,45 (d, 1H); 6,05 (s, 1H); 4,4 (q, 2H); 3,95-3,80 (m, 4H); 2,8 (d, 3H); 2,35-2,10 (m, 2 H); 1,45 (s, 3H); 1,25 (t, 3H).

Exemple 5 : (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1-(pyridin-2-ylméthyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (Composé n°47)

5.1 : acide 6-chloro-2-[(pyridin-2-ylméthyl)amino]nicotinique

Dans un tube scellé de 80 ml contenant 40 ml de tert-butanol, on place 4 g d'acide 2,6-dicloronicotinique (20,83 mmoles, Aldrich) et 10,74 ml de 2-(aminométhyl)pyridine (104,17 mmoles). On chauffe à 100 °C pendant une nuit et on évapore à sec. On reprend le résidu dans l'eau et on acidifie en versant une solution aqueuse d'acide acétique à 10%. On isole le précipité par filtration et après séchage à l'étuve sous vide réduit, on obtient 4,35 g de produit attendu sous forme de poudre jaune (rendement = 79%).

5.2 : fluorure de 6-chloro-2-[(pyridin-2-ylméthyl)amino]nicotinoyl

A une suspension de 4,3 g d'acide 6-chloro-2-[(pyridin-2-ylméthyl)amino]nicotinique (16,31 mmoles) dans 90 ml de dichlorométhane, on ajoute

successivement 2,27 ml de triéthylamine (16,31 mmoles) et 1,65 ml de 2,4,6-trifluoro-triazine (19,57 mmoles). On agite le mélange pendant 1 heure à température ambiante puis on ajoute un mélange dichlorométhane/eau glacée. La phase organique est lavée 3 fois avec $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ glacée puis séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous vide. On obtient 3,97 g de produit attendu sous forme d'un solide orange. Rendement = 92 %.

5.3 : 2-amino-7-chloro-N-méthyl-4-oxo-1-(pyridin-2-ylméthyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

10 A une solution refroidie à 0-5 °C de 1,31 g (13,36 mmoles) de N-méthylcyano-acétamide (préparé selon 1.3) dans 20 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute par fractions 1,12 g (28,06 mmoles) d'hydru de sodium à 60 % dans l'huile minérale. On poursuit l'agitation à cette température pendant dix minutes puis on additionne une solution de 3,55 g (4,93 mmoles) de fluorure de 6-chloro-2-[(pyridin-2-ylméthyl)amino]nicotinoyl dans 20 ml de diméthylformamide. On agite le milieu pendant 1 nuit à température ambiante puis on rajoute par fractions 0,561 g (14,03 mmoles) d'hydru de sodium à 60 %. On poursuit l'agitation à cette température pendant 1 heure minutes puis verse le mélange réactionnel sur de la glace et on acidifie jusqu'à pH 5-6 avec une solution aqueuse d'acide acétique à 10%. On isole le précipité par filtration et après séchage à l'étuve, on obtient 3,98 g du produit attendu sous forme d'un solide beige. $\text{MH}^+ = 344$. Rendement = 87 %.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 400MHz, δ en ppm) : δ 9,20 (s, < 1H, très élargi); 8,85 (s, 1H); 8,30 (m, 1H); 8,10-7,85 (m, 2H, élargi); 7,80 (d, 1H); 7,75 (s, 1H, élargi); 6,90 (d, 1H); 4,90 (s, 2H); 2,95 (s, 3H).

25

5.4 : Chlorhydrate de ($\pm$)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1-(pyridin-2-ylméthyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

Dans un tube pour micro-ondes de 80 ml, on place une suspension de 1 g de 2-amino-7-chloro-N-méthyl-4-oxo-1-(pyridin-2-ylméthyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (2,91 mmoles) dans un mélange de 20 ml de diméthylformamide et 5,7 ml de triéthylamine. On fait barboter de l'argon dans cette suspension puis on ajoute successivement 0,498 g de ($\pm$)-1-méthoxy-2-méthyl-3-butyn-2-ol ($\pm$) (4,36 mmoles), 0,055 g de CuI (0,29 mmole) et 0,102 g de bis(triphénylphosphine)palladium(II)dichloride (0,15 mmole).

35 On place le tube scellé dans le four à micro-ondes (appareil CEM, modèle

27

Discover) et le mélange est chauffé sous pression à 80°C pendant 45 minutes (P = 100W) puis refroidi et évaporé à sec. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 fois), puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide.

Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (dépôt solide ; élution gradient CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH_{aq}, 98/2/0,2 à 95/5/0,5). Après trituration dans l'éther, on obtient 0,425 g de produit attendu sous forme d'un solide jaune.

10 Point de fusion = 169°C. MH⁺ = 422. Rendement = 35 %.

RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,65 (s, < 1H, très élargi); 11,00 (q, 1H, élargi); 8,50-8,35 (m, 2H); 8,00 (s, 1H, élargi); 7,75 (ddd, 1H); 7,45-7,20 (m, 3H); 5,80 (s, 2H, élargi); 5,70 (s, 1H); 3,45-3,25 (m+s, 5H); 2,80 (d, 3H); 1,40 (s, 3H).

15

▪ **Exemple 6 : (±)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-3-pyrazin-2-ylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide** (Composé n°48)

6.1 : (±)-2-pyrazin-2-ylbut-3-yn-2-ol

20 Une solution de chlorure d'éthynylmagnésium 0,5 M dans le tétrahydrofurane (31,90 mmoles, Aldrich) est diluée avec 50 ml de tétrahydrofurane puis refroidie à 0°C. On additionne ensuite en plusieurs fractions, 3 g de 1-pyrazin-2-yléthanone (24,56 mmoles, Lancaster) et on agite à 0°C pendant 4 heures. On refroidit à nouveau avec un bain de glace et on ajoute lentement une solution de NH₄Cl_{aq}. On extrait 2 fois à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur silice (élution avec un gradient cyclohexane : acétate d'éthyle, 70 : 30 à 50 : 50) et on obtient 2,9 g du produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 80%).

30

6.2 : (±)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-3-pyrazin-2-ylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

Dans un tube pour micro-ondes de 10 ml, on place une suspension de 1 g (3,56 mmoles) de 2-amino-7-chloro-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carboxamide dans 25 ml d'un mélange DMF/Et₃N (V/V ; 2,5/1).

On fait barboter de l'argon dans cette suspension pendant 10 minutes puis on ajoute successivement 0,792 g de ($\pm$)-2-pyrazin-2-ylbut-3-yn-2-ol (5,34 mmoles), 0,068 g de CuI (0,36 mmole) et 0,125 g de bis(triphénylphosphine) palladium(II)dichloride (0,18 mmole).

- 5 On place le tube scellé dans le four à micro-ondes (appareil CEM, modèle Discover) et le mélange est chauffé sous pression à 80°C pendant 2 x 45 minutes (P = 50 W). Après retour à l'ambiante, on évapore à sec puis on reprend avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement avec NaHCO_{3aq} puis NaCl_{aq} saturées, séchée sur sulfate de sodium; filtrée et concentré sous vide. Le
- 10 résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (élution avec un gradient dichlorométhane : méthanol, 100 : 0 à 98 : 2). On obtient 0,2 g du produit attendu impur sous forme d'un solide marron. On effectue une nouvelle purification par chromatographie sur colonne de silice (élution avec un gradient cyclohexane : acétate d'éthyle, 20 : 80 à 0 : 100) et on obtient finalement 0,068 g de produit attendu sous
- 15 forme d'un solide jaune.

Point de fusion = 271 °C. MH⁺ = 393. Rendement = 4.9 %.

RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, très élargi); 11,00 (q, 1H, élargi); 9,0 (s, 1H); 8,65 (m, 1H); 8,40 (d, 1H); 8,00 (s, 1H élargi); 7,40 (d, 1H); 6,85 (s, 1H); 4,4 (q, 2H); 2,75 (d, 3H); 1,80 (s, 3H); 1,20 (t, 3H).

20

▪ **Exemple 7 : ($\pm$)-2-amino-7-(3-cyclopropyl-3-hydroxy-4-méthoxybut-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide**
(Composé n°50)

- 25 7.1 : ($\pm$)-2-cyclopropyl-1-méthoxybut-3-yn-2-ol

7.1.1 : N-méthoxy-N-méthyl-2-méthoxyacétamide

- A une solution de chlorhydrate de N-méthyl-O-méthylhydroxylamine dans 250 ml de dichlorométhane refroidie à 0°C, on ajoute 35,96 ml de triéthylamine
- 30 (258 mmoles) puis une solution de 14 g de chlorure de méthoxyacétyle (Aldrich, 129 mmoles) dans 250 ml de dichlorométhane. On agite pendant 3 heures en laissant remonter à température ambiante. On ajoute une solution de HCl_{aq} 1N puis la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient 13,14 g de produit attendu sous forme d'une huile
- 35 qui est utilisée sans purification ultérieure (rendement brut = 76%).

7.1.2 : 1-méthoxy-4-(triméthylsilyl)but-3-yn-2-one

Une solution de 14,75 ml de triméthylsilylacétylène (103,62 mmoles) dans 250 ml de tétrahydrofurane est refroidie à -70°C puis on ajoute 64,76 ml d'une solution de n-BuLi 1,6 M (103,62 mmoles) dans l'hexane. On agite 25 minutes à -70°C puis on ajoute rapidement une solution de 13,14 g de N-méthoxy-N-méthyl-2-méthoxyacétamide (98,69 mmoles) dans 250 ml de tétrahydrofurane. Lors de l'addition, la température remonte jusqu'à -50°C puis on retire le bain froid et on agite durant 2 heures à température ambiante. On ajoute une solution de HCl_{aq} 1N puis on extrait 4 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. On obtient 13,4 g de 1-méthoxy-4-(triméthylsilyl)but-3-yn-2-one sous forme d'une huile marron clair que l'on utilise sans purification ultérieure (rendement brut = 80%).

7.1.3 : ($\pm$)-2-cyclopropyl-1-méthoxy-4-(triméthylsilyl)but-3-yn-2-ol

A une solution de 3 g de 1-méthoxy-4-(triméthylsilyl)but-3-yn-2-one (17,62 mmoles) dans 160 ml d'éther, on ajoute 52,85 ml de bromure de cyclopropylmagnésium 0,5 M (26,43 mmoles, Aldrich). On agite à température ambiante pendant une nuit puis on refroidit le mélange avec un bain eau/glace et on ajoute une solution de $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ et de l'acétate d'éthyle. On extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un gradient cyclohexane : acétate d'éthyle, 100 : 0 à 80 : 20 pour obtenir 1,9 g de ($\pm$)-2-cyclopropyl-1-méthoxy-4-(triméthylsilyl)but-3-yn-2-ol sous forme d'huile avec un rendement de 51%.

7.1.4 : ($\pm$)-2-cyclopropyl-1-méthoxybut-3-yn-2-ol

A une solution de 1,67 g de ($\pm$)-2-cyclopropyl-1-méthoxy-4-(triméthylsilyl)but-3-yn-2-ol (7,86 mmoles) dans le méthanol, on ajoute 10,9 mg de carbonate de potassium (0,08 mmole) et on agite une nuit à température ambiante. On évapore le méthanol et on reprend avec un mélange acétate d'éthyle/eau. On extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. On obtient 0,434 g de ($\pm$)-2-cyclopropyl-1-méthoxybut-3-yn-2-ol sous forme d'huile utilisée sans purification ultérieure (rendement brut = 40 %).

7.2 : (±)-2-amino-7-(3-cyclopropyl-3-hydroxy-4-méthoxybut-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

- Dans un tube pour micro-ondes de 10 ml, on place une suspension de 0,47 g (1,68 mmoles) de 2-amino-7-chloro-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-
 5 [1,8]naphthyridine-3-carboxamide dans un mélange de 8,4 ml de diméthylformamide et 3 ml de triéthylamine. On fait barboter de l'argon dans cette suspension pendant 10 minutes puis on ajoute successivement 0,433 g de (±)-2-cyclopropyl-1-méthoxybut-3-yn-2-ol (3,09 mmoles), 0,032 g de CuI (0,17 mmole) et 0,059 g de bis(triphénylphosphine) palladium(II)dichloride (0,08 mmole).
 10 On place le tube scellé dans le four à micro-ondes (appareil CEM, modèle Discover) et le mélange est chauffé sous pression à 80°C pendant 30 minutes (P = 50 W) puis refroidi et évaporé à sec. On reprend avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec NaHCO_{3aq} puis NaCl_{aq} saturées, séchée sur sulfate de sodium ; filtrée et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est
 15 purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un gradient dichlorométhane : méthanol, 100 : 0 à 97 : 3. Après trituration dans l'éther et filtration, on obtient 0,316 g du produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle.

Point de fusion = 208 °C. MH⁺ = 385. Rendement = 49 %.

- RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, très élargi); 11,00
 20 (q, 1H, élargi); 8,45 (d, 1H); 8,00 (s, 1H élargi); 7,40 (d, 1H); 5,60 (s, 1H); 4,4 (q, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,40 (s, 3H); 2,75 (d, 3H); 1,20 (t, 3H); 0,6-0,3 (m, 4H).

- **Exemple 8 : (±)-2-amino-1-cyclopentyl-7-(3,4-dihydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide** (Composé
 25 n°53)

8.1 : (±)-2-méthylbut-3-yne-1,2-diol

- Une solution commerciale de chlorure d'éthynylmagnésium 0,5 M dans le
 30 tétrahydrofurane est diluée avec 200 ml de tétrahydrofurane puis refroidie à 0 °C. On ajoute ensuite une solution d'hydroxyacétone dans 200 ml de tétrahydrofurane et on agite à température ambiante pendant 3 heures. On refroidit le mélange réactionnel puis on ajoute une solution de NH₄Cl_{aq}. On extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et
 35 concentrées sous vide (environ 200 mbar). On obtient finalement 20 g de produit

attendu sous forme d'une huile marron qui est utilisée sans purification ultérieure (rendement brut quantitatif).

8.2 : Acide 2-(aminocyclopentyl)-6-chloronicotinique

- 5 Dans un tube scellé contenant 40 ml de tert-butanol, on place 15 g d'acide 2,6-dichloronicotinique (70,31 mmoles, Aldrich) et 34,7 ml de cyclopentylamine (351,56 mmoles). On chauffe à 100 °C pendant une nuit et on évapore à sec. On reprend le résidu dans l'eau et on acidifie en versant une solution aqueuse d'acide acétique à 10% puis on extrait au chloroforme. Les phases organiques sont réunies,
- 10 séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu solide est trituré dans un mélange éther/pentane pour donner 5 g de produit attendu sous forme d'un solide blanc cassé (rendement = 29,5%).

8.3 : Fluorure d'acide 2-(aminocyclopentyl)-6-chloronicotinique

- 15 A une suspension de 1,0 g (4,15 mmoles) d'acide 2-(aminocyclopentyl)-6-chloronicotinique dans 12 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,34 ml (4,15 mmoles) de pyridine et 0,53 ml (6,23 mmoles) de 2,4,6-trifluoro-triazine. On agite le mélange pendant 2 heures à température ambiante puis on dilue avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée 2 fois avec une solution de NaHCO₃aq glacée puis séchée
- 20 sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. On obtient 1 g de produit sous forme d'huile marron qui est engagé immédiatement dans l'étape suivante. Rendement brut quantitatif.

- 25 Méthode A (points 8.4 ci-après).

8.4 : 3-[6-chloro-2-(cyclopentylamino)-3-pyridinyl]-2-cyano-3-hydroxy-N-méthyl-2-propénamide + 2-amino-7-chloro-1-cyclopentyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide.

- 30 A une solution refroidie à 0-5°C de 0,427 g (4,36 mmoles) de N-méthylcyanoacétamide (préparation décrite en 1.3) dans 10 ml de DMF anhydre, on ajoute par petites quantités 0,349 g (8,72 mmoles) d'hydrure de sodium à 60 % dans de l'huile minérale. Après la fin du dégagement d'hydrogène, on agite le mélange pendant 10 minutes à température ambiante, puis on le refroidit à nouveau à 0-5°C. On
- 35 additionne alors une solution de 1,0 g (4,15 mmoles) de fluorure d'acide 2-

(aminocyclopentyl)-6-chloronicotinique dans 10 ml de DMF et on agite le milieu à température ordinaire pendant 1 heure. On additionne 0,174 mg (4,35 mmoles) d'hydru de sodium à 60 % dans de l'huile minérale et on agite à température ambiante pendant une nuit. On verse le mélange réactionnel sur un mélange
5 glace/HCl_{aq} 0,1 N et on isole le précipité par filtration. Après rinçage à l'eau et séchage à l'étuve on obtient un solide verdâtre de 1,2 g constitué d'un mélange 2/1 de
de 3-[6-chloro-2-(cyclopentylamino)-3-pyridinyl]-2-cyano-3-hydroxy-N-méthyl-2-propénamide et de 2-amino-7-chloro-1-cyclopentyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide.

10

Méthode B (point 8.5 ci-après).

8.5 : 2-amino-7-chloro-1-cyclopentyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

15 A une solution de 1,2 g du mélange décrit en 8.4 (3,74 mmoles) dans 40 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute une solution commerciale de tert-butyrate de potassium 1,0 M dans le tétrahydrofurane (7,48 mmoles ; Aldrich). On agite 15 minutes à température ambiante puis on ajoute une solution aqueuse de HCl_{aq} 0,1N et on extrait 2 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur
20 sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. Après trituration dans l'éther et séchage à l'étuve on obtient 0,53 g de produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 44%). Point de fusion = 256-258°C. MH⁺ = 321.

8.6 : (±)-2-amino-1-cyclopentyl-7-(3,4-dihydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
25

Dans un tricol de 500 ml, on introduit successivement 15 g de 2-amino-7-chloro-1-cyclopentyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carboxamide (53,44 mmoles) et 11,11 g de (±)-2-méthylbut-3-yne-1,2-diol (83,39 mmoles) dans un mélange de 267 ml de diméthylformamide et 104 ml de triéthylamine. On fait barboter
30 de l'argon pendant 15 minutes dans le mélange réactionnel puis on ajoute successivement 1,02 g de CuI (5,34 mmoles) et 1,87 g de bis(triphénylphosphine) palladium(II)dichloride (2,67 mmoles). Le mélange réactionnel est chauffé pendant 30 minutes à 100 °C puis concentré sous vide réduit. Le résidu est repris dans un mélange chloroforme/eau et on filtre l'insoluble. On obtient 20 g d'un solide que l'on
35 purifie par chromatographie sur silice (dépôt solide après solubilisation dans un

33

mélange tétrahydrofurane/méthanol puis élution avec un gradient dichlorométhane/méthanol, 99 : 1 à 80 :20) pour donner 7,5 g de produit attendu sous forme d'un solide beige.

Point de fusion = 210.5°C. MH⁺ = 385. Rendement = 42 %.

- 5 RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,6 (s, < 1H, très élargi); 11,05 (q, 1H, élargi); 8,40 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 5,5 (s, 1H); 5,15 (m, 1H); 5,0 (t, 1H); 3,45 (m, 2H); 2,80 (d, 3H); 2,3-2,1 (m, 4H); 2,05-1,8 (m, 2H); 1,75-1,5 (m, 2H); 1,4 (s, 3H).

- 10 Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de formule (I) selon l'invention. Dans ce tableau :

- l'astérisque « * » indique, dans le cas où R₁ et R₂ forment ensemble un cycle (hétérocycle ou cycloalkyle), le carbone d'attache dudit cycle au carbone adjacent de la liaison acétylénique,

- 15 - Me et Et représentent respectivement des groupes méthyle et éthyle,
 - dans la colonne « sel », « - » représente un composé sous forme de base libre, alors que « HCl » représente un composé sous forme de chlorhydrate,
 - la colonne PF indique le point de fusion, en °C, du composé, et
 - dans la colonne CL/SM, sont indiqués successivement, la méthode
 20 analytique de chromatographie liquide haute performance utilisée (A, B ou C) et détaillée ci-dessous, le temps de rétention du composé exprimé en minute, et le pic MH⁺ identifié par spectrométrie de masse.

. Méthode A : ~

Colonne : Kromasil, 50x2,1 mm, 3,5 μ m

- 25 Solvant A : H₂O/ACN/TFA (1000/30/0.5); solvant B : ACN/TFA (1000/0.5); débit = 0,5 mL/mn

Gradient : 100/0 (0 min) to 0/100 (12 min) to 0/100 (15 min)

Détection : 220 nM

Ionisation : ESI+

- 30 . Méthode B :

Colonne : Gemini, 50x3 mm, 3 μ m

Solvant A : H₂O + 0.1% HCO₂H; solvant B : ACN + 0.1% HCO₂H; débit = 1 mL/mn

Gradient : 95/5 (0 min) to 0/100 (5,5 min) to 0/100 (7,5 min)

Détection : 220 nM

- 35 Ionisation : ESI+

. Méthode C :

Colonne : Kromasil, 50x2,1 mm, 3,5 µm

Solvant A : CH₃CO₂NH₄ 5 mM; solvant B : ACN; débit = 0,5 mL/mn

Gradient : 100/0 (0 min) to 0/100 (13 min) to 0/100 (16 min)

5 Détection : 220 nM

Ionisation : ESI+

- dans la colonne CL chirale, sont indiqués successivement pour les composés optiquement purs (pureté énantiomérique > 95%), la méthode analytique
10 de chromatographie liquide haute performance utilisée (D ou E) et détaillée ci-dessous, le temps de rétention du composé exprimé en minute.

. méthode D :

Colonne : Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm, 5 µM

Solvant A : 2-propanol/TFA (1000/1); solvant B : heptane/2-propanol (1000/30)

15 Isocratique : 50% A + 50% B

Débit : 0.8 mL/mn

Détection : 220 nM

. méthode E :

Colonne : Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm, 5 µM

20 Solvant A : 2-propanol/TFA (1000/1); solvant B : heptane/2-propanol (1000/30)

Isocratique : 20% A + 80% B

Débit : 0,8 mL/mn

Détection : 220 nM

- 25 - dans la colonne chiralité, « / » représente un composé achiral, (±) représente un composé sous forme de mélange racémique, (-) représente un composé sous forme de l'énantiomère lévogyre optiquement pur (pureté énantiomérique > 95%) et (+) représente un composé sous forme de l'énantiomère dextrogyre optiquement pur (pureté énantiomérique > 95%). Dans le cas d'un composé optiquement pur, la valeur
30 du pouvoir rotatoire mesuré à 20°C est indiquée avec entre parenthèses, la concentration c du composé et le solvant utilisé.

- Pour obtenir les énantiomères optiquement purs, le mélange racémique correspondant est soumis à une chromatographie préparative sur phase stationnaire chirale (colonne Chiralpak AD-H, 250x21 mm, 5 mm) en utilisant comme phase
35 mobile :

35

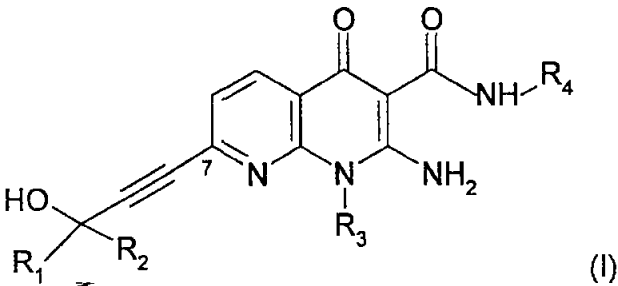
soit CO₂/2-propanol(70%/30%), avec un débit de 60 mL/mn
sous une pression de 100 bar

soit un mélange isohexane/éthanol(70/30) avec 0,3% de TFA
et un débit de 120 mL/min

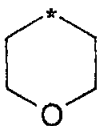
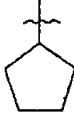
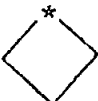
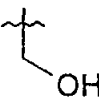
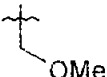
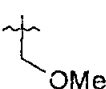
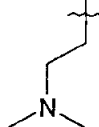
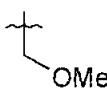
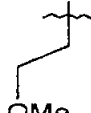
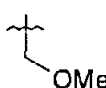
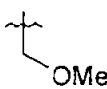
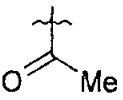
- 5 Après élution et évaporation, on isole chaque énantiomère dont la pureté chimique et la pureté énantiomérique sont déterminées par les méthodes analytiques connues de l'Homme de l'art.

36

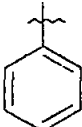
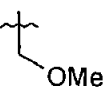
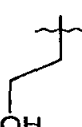
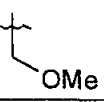
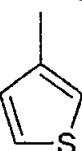
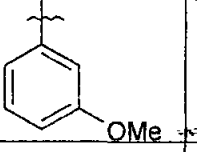
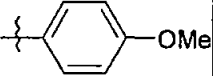
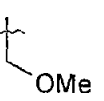
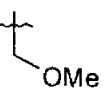
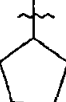
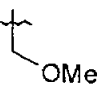
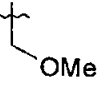
Tableau 1



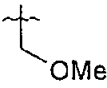
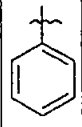
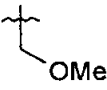
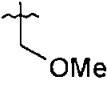
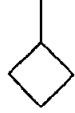
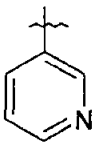
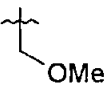
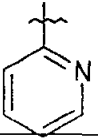
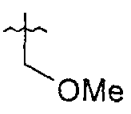
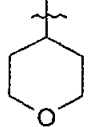
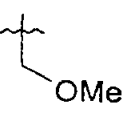
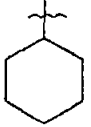
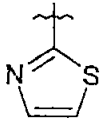
N°	R1	R2	R3	R4	Sel	CL/ SM	CL chirale	PF	Chiralité
1	H	H	Et	Me	-	B 5.0 301	-	278	/
2	Me	Me	Me	Me	-	C 6.3 329	-	256	/
3			Et	Me	-	C 6.8 355	-	277- 279	(±)
4	H	Me	Et	Me	-	B 5.4 315	-	230	(±)
5	Me	Et	Et	Me	-	B 6.1 343	-	250	(±)
6			Et	Me	-	B 4.1 369	-	272	/
7			Et	Me	-	B 5.2 357	-	256	(±)
8	Me		Et	Me	-	B 5.5 359	-	211	(±)

N°	R1	R2	R3	R4	Sel	CL/ SM	CL chirale	PF	Chiralité
9			Et	Me	-	C 5.9 371	-	275	/
10	H		Et	Me	-	C 7.7 369	-	253	(±)
11	H		Et	Me	-	B 5.8 341	-	245	(±)
12			Et	Me	-	C 6.45 341	-	218	/
13	Me		Et	Me	-	B 4.6 345	-	207	(±)
14			Et	Me	-	B 3.5 389	-	199	/
15	Me			Me	-	B 3.03 402	-	159	(±)
16	Me			Me	-	C 6.3 389	-	159	(±)
17	Me			Me	-	C 6.7 385	-	170	(±)
18	Me		Me	Me	-	C 5.7 345	-	218- 219	(±)
19	Me		Et	Me		B 3.7 357	-	226	(±)

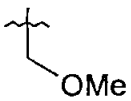
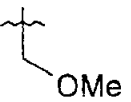
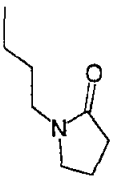
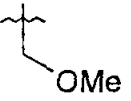
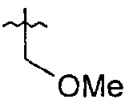
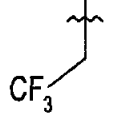
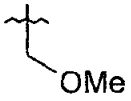
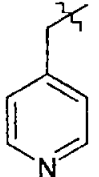
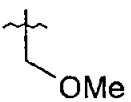
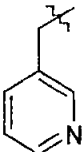
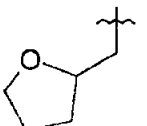
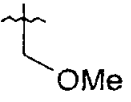
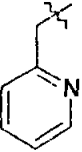
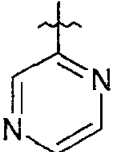
52

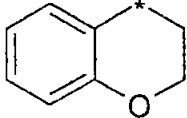
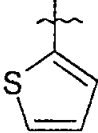
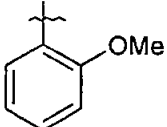
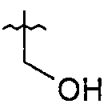
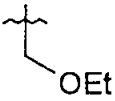
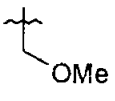
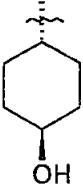
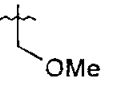
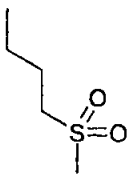
N°	R1	R2	R3	R4	Sel	CL/ SM	CL chirale	PF	Chiralité
20	Me		Et	Me	-	C 7.6 391	-	234	(±)
21	Me			Me	-	C 5.5 375	-	230	(±)
22	Me		Et	MeO	-	B 5.2 375	-	172	(±)
23	Me		Et	Me	-	C 7.3 397	-	204	(±)
24	Me		Et	Me	-	C 7.6 421	-	223	(±)
25	Me		Et	Me	-	B 11.6 421	-	223.5	(±)
26	Me			Me	-	C 6.3 403	-	140.5	(±)
27	Me			Me	-	C 7.05 399	-	180	(±)
28	Me			Me	-	C 5.9 371	-	175.5	(±)
29	Me			Me	-	C 6.1 373	-	159.5	(±)

56

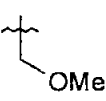
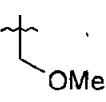
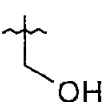
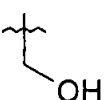
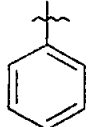
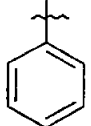
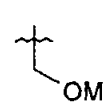
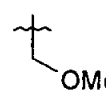
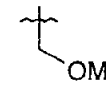
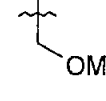
N°	R1	R2	R3	R4	Sel	CL/ SM	CL chirale	PF	Chiralité
30	Me			Me	-	C 6.7 387	-	195	(±)
31	Me	Me		Me	-	C 6.45 373	-	183	/
32			Et	Me	-	C 7.2 421	-	226	(±)
33	Me			Me	-	C 6.1 385	-	169- 170	(±)
34	Me		Et	Me	HCl	C 5.8 392	-	150- 155	(±)
35	Me		Et	H		C 5.0 345	-	214	(±)
36	Me		Et	Me	HCl	C 6.1 429	-	292- 293	(±)
37	Me			Me	-	B 5.4 415	-	301	(±)
38	Me			Me	-	C 6.9 413	-	284	(±)
39	Me		Et	Me	-	C 6.5 398	-	220.4	(±)

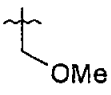
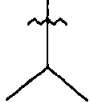
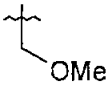
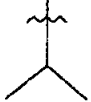
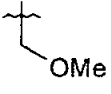
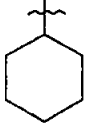
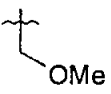
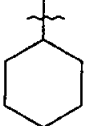
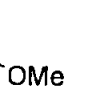
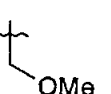
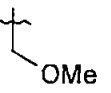
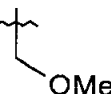
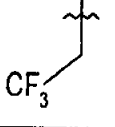
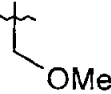
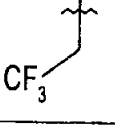
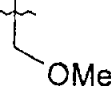
57

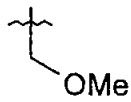
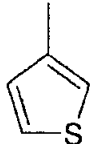
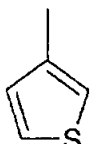
N°	R1	R2	R3	R4	Sel	CL/ SM	CL chirale	PF	Chiralité
40	Et		Et	Me	-	B 5.8 373	-	181.5	(±)
41	Me			Me	-	C 5.9 456	-	181	(±)
42	Me			Me	-	B 6.14 373	-	175	(±)
43	Me			Me	-	C 6.8 413	-	222.5	(±)
44	Me			Me	HCl	B 4.7 422	-	232	(±)
45	Me			Me	HCl	C 6.0 422	-	> 180	(±)
46	Me	Me		Me	-	C 6.3 385	-	221	(±)
47	Me			Me	-	B 5.8 422	-	169	(±)
48	Me		Et	Me	-	C 5.4 393	-	271	(±)

N°	R1	R2	R3	R4	Sel	CL/ SM	CL chirale	PF	Chiralité
49			Et	Me	-	C 7.2 419	-	246.5	(±)
50	Me		Et	Me	-	C 6.5 385	-	208	(±)
51	Me		Et	Me	-	C 7.2 397	-	207.5	(±)
52	Me		Et	Me	-	C 7.45 421	-	223	(±)
53	Me			Me	-	C 6.0 385	-	210.5	(±)
54	Me		Et	Me	-	C 6.6 373	-	190	(±)
55	Me			Me	-	C 5.6 429	-	236.5	(±)
56	Me		Et	Me	-	B 6.0 373	-	-	(±)
57	Me			Me	-	C 6.0 451	-	194	(±)

59

N°	R1	R2	R3	R4	Sel	CL/ SM	CL chirale	PF	Chiralité
58	Me			Me	-	A 6.6 385	D 5.6	-	(-) [α] _D = -7,2° (c = 0,98; MeOH)
59	Me			Me	-	A 6.8 385	D 6.7	-	(+) [α] _D = +6,1° (c = 0,99; DMSO)
60	Me		Et	Me	-	A 4.8 345	D 12.1	-	(+) [α] _D = +5,1° (c = 1 ; DMSO)
61	Me		Et	Me	-	A 4.8 345	D 9.1	-	(-) [α] _D = -4,2° (c = 0,90; DMSO)
62	Me		Et	Me	-	A 7.6 391	E 13.7	-	(-) [α] _D = -6,4° (c = 0,1 ; DMSO)
63	Me		Et	Me	-	A 7.6 391	E 24.7	-	(+) [α] _D = +6,7° (c = 1 ; DMSO)
64	Me			Me	-	A 6.1 403	E 14.1	-	(-) [α] _D = -5,0° (c = 1 ; DMSO)
65	Me			Me	-	A 6.1 403	E 18.2	-	(+) [α] _D = +4,9° (c = 1 ; DMSO)
66	Me			Me	-	A 7.0 399	E 11.1	-	(-) [α] _D = -3,6° (c = 0,27; DMSO)
67	Me			Me	-	A 7.0 399	E 15.6	-	(+) [α] _D = +4,9° (c = 1 ; DMSO)

N°	R1	R2	R3	R4	Sel	CL/ SM	CL chirale	PF	Chiralité
68	Me			Me	-	A 6.3 373	E 30.9	-	(-) [α] _D = -4,2° (c = 0,63; DMSO)
69	Me			Me	-	A 6.3 373	E 12.3	-	(+) [α] _D = +5,3° (c = 0,81; DMSO)
70	Me			Me	-	A 7.4 413	E 12.2	-	(-) [α] _D = -4,3° (c = 0,85; DMSO)
71	Me			Me	-	A 7.4 413	E 19.3	-	(+) [α] _D = +2,5° (c = 0,99; DMSO)
72	Me		Et	Me	-	C 6.1 359	E 5.4	-	(-) [α] _D = -5,1° (c = 1 ; MeOH)
73	Me		Et	Me	-	C 6.1 359	E 6.7	-	(+) [α] _D = +5,4° (c = 1, MeOH)
74	Me			Me	-	A 6.4 373	E 12.0	-	(-) [α] _D = -4,3° (c = 0,85; DMSO)
75	Me			Me	-	A 6.35 373	E 31.1	-	(+) [α] _D = +2,9° (c = 0,98; DMSO)
76	Me			Me	-	A 6.5 413	E 11.2	-	(-) [α] _D = -2,4° (c = 1; DMSO)
77	Me			Me	-	A 6.5 413	E 31.5	-	(+) [α] _D = +2,6° (c = 1,01; DMSO)
78	Et		Et	Me	-	A 6.5 373	E 12.4	-	(+) [α] _D = +6,5° (c = 1,01; DMSO)

N°	R1	R2	R3	R4	Sel	CL/ SM	CL chirale	PF	Chiralité
79	Et		Et	Me	-	A 6.4 373	E 21.0	-	(-) [α] _D = -8,7° (c = 0,90; DMSO)
80	Me		Et	Me	-	A 7.25 397	E 15.5	-	(+) [α] _D = +1,9° (c = 0,40; DMSO)
81	Me		Et	Me	-	A 7.3 397	E 25.9	-	(-) [α] _D = -1,8° (c = 1; DMSO)

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet inhibiteur de l'enzyme VEGFR-3.

Mesure de l'activité tyrosine kinase du VEGFR-3 par ELISA

- 5 L'activité enzymatique de VEGFR-3 est évaluée sur un test ELISA par mesure de l'intensité de phosphorylation du substrat poly Glu-Tyr. L'effet des produits est quantifié par la concentration qui diminue l'activité totale de l'enzyme de 50% (IC50). Pour la détermination des IC50, le produit est dilué dans du DMSO avec une gamme de concentration qui s'étale de 3 à 1000 nM. La veille de la manipulation, 125 µl du
- 10 substrat poly Glu-Tyr (250 µg/ml en PBS 1x sans Ca^{2+} ni Mg^{2+} ni sodium bicarbonate), sont déposés dans chaque puit d'une plaque ELISA (par exemple une plaque ELISA du kit SIGMA Protein Tyrosine Kinase Assay, Ref. PTK-101). La plaque est ensuite recouverte par un adhésif et incubée une nuit à 37°C. Le lendemain, les puits sont vidés par retournement, lavés par ajout de 300 µl de solution tampon (PBS + 0.05%
- 15 Tween 20) et séchés par une nouvelle incubation de la plaque pendant 2h à 37°C. Un mélange réactionnel de 90 µl est déposé sur chaque puits. Ce mélange contient le tampon kinase 1X additionné de 30 µM d'ATP et de l'inhibiteur à la concentration souhaitée. Ensuite, 20 µl de VEGFR-3-TK (Cell signaling, Ref. 7790), préalablement diluée dans le tampon kinase sans ATP, seront additionnés (à l'exception des puits
- 20 contrôle négatif où 20 µl de tampon sans enzyme seront rajoutés). Les plaques sont ensuite incubées sous agitation douce à température ambiante pendant 30 min. Après 3 rinçages avec la solution tampon (300µl / puits par lavage), 100 µl d'anticorps anti-Phospho tyrosine-HRP (1 / 30 000). Sont ajoutés à chaque puits et de nouveau les plaques sont Incubées pendant 30 min à température ambiante sous
- 25 agitation douce. Après 3 lavages en solution tampon (300µl / puits par lavage), la phosphorylation du substrat est révélée par l'addition de 100 µl par puits de substrat OPD, 1 pastille OPD et 1 pastille urée dans 20 ml d'eau (préparation extemporanée et à l'abri de la lumière). Après incubation de 7 minutes à température ambiante et à l'abri de la lumière la réaction est arrêtée par ajout de 100 µl H_2SO_4 à 1,25 M (2,5N)
- 30 par puit et l'absorbance est lue à 492 nm. L'activité totale est évaluée par la différence de densité optique obtenue sur des échantillons incubés en présence (stimulé) et en absence (non-stimulé) de VEGFR-3.

- Les composés conformes à l'invention présentent des CI50 inférieures à 10 µM, pour la plupart inférieures à 1 µM. A titre d'exemples, les CI50 de quelques
- 35 composés du tableau 1 sont indiquées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2

N° du composé (tableau 1)	CI50 (nM)
2	23
3	46
11	37
12	21
16	257
24	6
37	34
46	40
47	65
60	43
62	14
70	5
72	23
80	2
81	38

Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité inhibitrice de l'enzyme VEGFR-3 ; ils peuvent donc être utilisés pour la préparation de
5 médicaments, en particulier de médicaments inhibiteurs de VEGFR-3.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un
10 solvat ainsi qu'un énantiomère ou un diastéréoisomère y compris leur mélange du composé de formule (I).

Un autre aspect de l'invention comprend une association entre au moins un composé selon l'invention et au moins un agent de chimiothérapie.
15

En effet, les composés de la présente invention peuvent être utilisés seuls ou en mélange avec au moins un agent de chimiothérapie pouvant être choisi parmi :

- les agents alkylants,
- les agents intercalants,
- 20 • les agents antimicrotubules,
- les agents antimitotiques,
- les agents antimétabolites,
- les agents anti-prolifératifs,

- les agents antibiotiques,
 - les agents immunomodulateurs,
 - les agents anti-inflammatoires,
 - les inhibiteurs de kinases,
 - 5 • les agents anti-angiogéniques,
 - les agents antivasculaires,
 - les hormones oestrogéniques et androgéniques,
- et les prodrogues des agents ou dérivés mentionnés ci-dessus.

- 10 Il est également possible de combiner les composés selon l'invention avec un traitement par radiations.

- Les combinaisons des composés de l'invention avec les agents de chimiothérapie cités ci-dessus et/ou les radiations sont un autre objet de la présente
15 invention.

Les agents de chimiothérapie cités ci-dessus et/ou les radiations peuvent être administrés simultanément, séparément ou séquentiellement. Le traitement sera adapté par le praticien en fonction du malade à traiter.

20

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement et/ou la prévention :

- des cancers et de leurs métastases, tels que : glioblastomes, myélomes multiples, syndromes myélodysplasiques, sarcomes de Kaposi, angiosarcomes cutanés, tumeurs solides, lymphomes, mélanomes, cancers du sein, cancers
25 colorectaux, cancers des poumons y compris les cancers non à petites cellules, cancers du pancréas, cancers de la prostate, cancers rénaux, cancers de la tête et du cou, cancer du foie, cancers des ovaires, cancers de l'appareil respiratoire et thoracique, autres tumeurs exprimant VEGFR-3 ou impliquant un processus
30 d'angiogenèse ou de lymphangiogenèse,
- des maladies prolifératives non oncologiques et des angiogenèses pathologiques liées au VEGFR-3, telles que : arthroses, resténoses, psoriasis, hémangiomes, lymphangiomes, glaucomes, glomérulonéphrites, néphropathies diabétiques, néphroscléroses, syndromes microangiopathiques thrombotiques,
35 cirrhoses du foie, athéroscléroses, rejets de greffe d'organe, des maladies de l'œil

69

impliquant un processus d'angiogénèse ou de lymphangiogénèse telles que la rétinopathie diabétique ou la dégénérescence maculaire,

- ou encore dans le traitement et la prévention de l'inflammation (chronique ou non), de l'infection par les microorganismes et des maladies auto-immunes, telle que
5 la polyarthrite rhumatoïde,

- ou encore dans le traitement de maladies rares telles que la lymphangioléiomyomatose.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des
10 compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

20 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients
25 pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour le traitement ou la prévention des troubles ou des maladies ci-dessus.

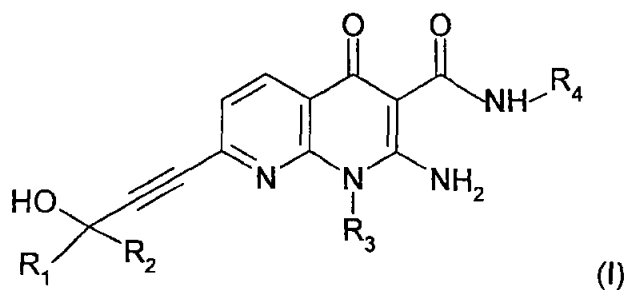
Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les
30 granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels,
35 pommades ou lotions.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

5	Composé selon l'invention	50,0 mg
	Mannitol	223,75 mg
	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

10

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

REVENDICATIONS**1. Composé répondant à la formule (I)**

dans laquelle :

10 R₁ et R₂

(1) représentent indépendamment l'un de l'autre:

. soit un atome d'hydrogène,

15

. soit un groupe alkyle en C1-C7, un groupe -CO-alkyle en C1-C7 ou un groupe cycloalkyle en C3-C8, où lesdits groupes alkyle et cycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes hydroxy et alcoxy,

20

. soit un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyles en C1-C4, alcoxy en C1-C4, hydroxy, halogénoalcoxy, halogénoalkyle, -CN, -NRR', où R et R' sont tels que définis ci-dessous,

25

. soit un groupe hétéroaryle éventuellement substitué en des positions quelconques, y compris sur un atome d'azote dudit hétéroaryle, par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyles en C1-C4 et les groupes -NRR' où R et R' sont tels que définis ci-dessous,

30

(2) ou R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte:

...

- . soit un groupe cycloalkyle en C4-C8 ;
- . soit un groupe hétérocyclique saturé de 4 à 8 chaînons comprenant un hétéroatome choisi parmi les atomes N, O et S, et ledit groupe hétérocyclique pouvant être fusionné avec un groupe phényle ;

R₃ représente :

- 10 . soit un groupe alkyle en C1-C7 linéaire ou ramifié ou un groupe alkyle en C3-C7 dont au moins 3 atomes de carbone sont cyclisés, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes hydroxy, alcoxy, -NRR', halogénoalkyle et -SO₂-(C1-C4)alkyl, où R et R' sont tels que définis ci-après ;
- 15 . soit un groupe -(CH₂)_n-hétérocyclique, où n = 0, 1, 2 ou 3 et où le groupe hétérocyclique comprend entre 4 et 8 chaînons et comprend au moins un hétéroatome choisi parmi les atomes N, O et S, où ledit groupe hétérocyclique est éventuellement substitué par un groupe oxo,
- 20 . soit un groupe -(CH₂)_n-hétéroaryle, où n = 0, 1, 2 ou 3 et où le groupe hétéroaryle comprend 5 ou 6 chaînons et comprend un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre ;
- 25 R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C4 ou un groupe alcoxy en C1-C4 ;

R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C4

- 30 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi que ses énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leur mélange.

35 2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que

R₁ et R₂

(1) représentent indépendamment l'un de l'autre:

5

. soit un atome d'hydrogène,

. soit un groupe alkyle en C1-C7, un groupe -CO-alkyle en C1-C7 ou un groupe cycloalkyle en C3-C8, où ledit groupe alkyle est éventuellement substitué par
10 un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes hydroxy et alcoxy,

. soit un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes alcoxy en C1-C4,

15

. soit un groupe hétéroaryle,

(2) ou R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte:

. soit un groupe cycloalkyle en C4-C8 ;

20

. soit un groupe hétérocyclique saturé de 4 à 8 chaînons comprenant un hétéroatome choisi parmi les atomes N, O et S,

et ledit groupe hétérocyclique pouvant être fusionné avec un groupe phényle ;

25

R₃ représente :

. soit un groupe alkyle en C1-C7 linéaire ou ramifié ou un groupe alkyle en C3-C7 dont au moins 3 atomes de carbone sont cyclisés, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes
30 hydroxy, alcoxy, -NRR', halogénoalkyle et -SO₂-(C1-C4)alkyl, où R et R' sont tels que définis ci-après ;

. soit un groupe -(CH₂)_n-hétérocyclique, où n = 0, 1, 2 ou 3 et où le groupe hétérocyclique comprend entre 4 et 8 chaînons et comprend au moins un

hétéroatome choisi parmi les atomes N et O, où ledit groupe hétérocyclique est éventuellement substitué par un groupe oxo,

. soit un groupe $-(CH_2)_n$ -hétéroaryle, où $n = 0$ ou 1 et où le groupe hétéroaryle
5 comprend 5 ou 6 chaînons et comprend un ou plusieurs hétéroatomes d'azote ;

R₄ représente un groupe alkyle en C1-C4 ou un groupe alcoxy en C1-C4 ;

R et R' représentent chacun un groupe alkyle en C1-C4 linéaire ou ramifié.
10
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi que ses énantiomères,
diastéréoisomères, ainsi que leur mélange.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que
15

R₁ et R₂

(1) représentent indépendamment l'un de l'autre:

20 . soit un atome d'hydrogène,

. soit un groupe alkyle en C1-C7, un groupe -CO-alkyle en C1-C7 ou un
groupe cycloalkyle en C3-C8, où ledit groupe alkyle est éventuellement substitué par
un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes hydroxy et alcoxy,

25 . soit un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes
alcoxy en C1-C4,

. soit un groupe hétéroaryle,

30 (2) ou R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte:

. soit un groupe cycloalkyle en C4-C8 ;

7/

. soit un groupe hétérocyclique saturé de 4 à 8 chaînons comprenant un hétéroatome d'oxygène,
et ledit groupe hétérocyclique pouvant être fusionné avec un groupe phényle ;

5 R₃ représente :

. soit un groupe alkyle en C1-C7 linéaire ou ramifié ou un groupe alkyle en C3-C7 dont au moins 3 atomes de carbone sont cyclisés, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes
10 hydroxy, alcoxy, -NRR', halogénoalkyle et -SO₂-(C1-C4)alkyl, où R et R' sont tels que définis ci-après ;

. soit un groupe -(CH₂)_n-hétérocyclique, où n = 0, 1, 2 ou 3 et où le groupe hétérocyclique comprend entre 4 et 8 chaînons et comprend au moins un
15 hétéroatome choisi parmi les atomes N, O, où ledit groupe hétérocyclique est éventuellement substitué par un groupe oxo,

. soit un groupe -(CH₂)_n-hétéroaryle, où n = 0 ou 1 et où le groupe hétéroaryle comprend 5 ou 6 chaînons et comprend un ou plusieurs hétéroatomes d'azote ;
20

R₄ représente un groupe alkyle en C1-C4 ou un groupe alcoxy en C1-C4 ;

R et R' représentent chacun un groupe alkyle en C1-C4 linéaire ou ramifié,

25 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi que ses énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leur mélange.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que

30 R₁ et R₂

(1) représentent indépendamment l'un de l'autre:

. soit un atome d'hydrogène,
35

. soit un groupe alkyle en C1-C7, ou un groupe cycloalkyle en C3-C8, où ledit groupe alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes hydroxy et alcoxy,

5 . soit un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alcoxy en C1-C4,

. soit un groupe hétéroaryle,

10 (2) ou R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte un groupe cycloalkyle en C4-C8 ;

R₃ représente :

15 . soit un groupe alkyle en C1-C7 linéaire ou ramifié ou un groupe alkyle en C3-C7 dont au moins 3 atomes de carbone sont cyclisés, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes hydroxy, alcoxy, halogénoalkyle et -SO₂-(C1-C4)alkyl ;

20 . soit un groupe -(CH₂)_n-hétérocyclique, où n = 0, 1, 2 ou 3 et où le groupe hétérocyclique comprend entre 4 et 8 chaînons et comprend au moins un hétéroatome choisi parmi les atomes N, O, où ledit groupe hétérocyclique est éventuellement substitué par un groupe oxo,

25 . soit un groupe -(CH₂)_n-hétéroaryle, où n = 0 ou 1 et où le groupe hétéroaryle comprend 5 ou 6 chaînons et comprend un ou plusieurs hétéroatomes d'azote ;

R₄ représente un groupe alkyle en C1-C4 ;

30 R et R' représentent chacun un groupe alkyle en C1-C4 linéaire ou ramifié ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi que ses énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leur mélange.

13

5. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₁ et R₂

(1) représentent indépendamment l'un de l'autre:

5 . soit un atome d'hydrogène,

. soit un groupe alkyle en C1-C7, un groupe -CO-alkyle en C1-C7 ou un groupe cycloalkyle en C3-C8, où ledit groupe alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes hydroxy et alcoxy,

10

. soit un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alcoxy en C1-C4,

. soit un groupe hétéroaryle,

15

(2) ou R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte:

. soit un groupe cycloalkyle en C4-C8 ;

20 . soit un groupe hétérocyclique saturé de 4 à 8 chaînons comprenant un hétéroatome choisi parmi les atomes N, O et S,

et ledit groupe hétérocyclique pouvant être fusionné avec un groupe phényle ;

25 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi que ses énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leur mélange.

6. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₃ représente :

30 . soit un groupe alkyle en C1-C7 linéaire ou ramifié ou un groupe alkyle en C3-C7 dont au moins 3 atomes de carbone sont cyclisés, ledit groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes hydroxy, alcoxy, -NRR' et halogénoalkyle, où R et R' sont tels que définis ci-après ;

. soit un groupe $-(CH_2)_n$ -hétérocyclique, où $n = 0, 1, 2$ ou 3 et où le groupe hétérocyclique comprend entre 4 et 8 chaînons et comprend au moins un hétéroatome choisi parmi les atomes N et O , où ledit groupe hétérocyclique est éventuellement substitué par un groupe oxo,

5

. soit un groupe $-(CH_2)_n$ -hétéroaryle, où $n = 0$ ou 1 et où le groupe hétéroaryle comprend 5 ou 6 chaînons et comprend un ou plusieurs hétéroatomes d'azote ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi que ses énantiomères,
10 diastéréoisomères, ainsi que leur mélange.

7. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_4 représente un groupe alkyle en $C1-C4$ ou un groupe alcoxy en $C1-C4$;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi que ses énantiomères,
15 diastéréoisomères, ainsi que leur mélange.

8. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R et R' représentent chacun un groupe alkyle en $C1-C4$ linéaire ou ramifié,

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi que ses énantiomères,
20 diastéréoisomères, ainsi que leur mélange.

9. Composé de formule (i) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

- 2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-
25 dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- $(\pm)$ -2-amino-1-éthyl-7-[(1-hydroxycyclopentyl)éthynyl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-
dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- $(\pm)$ -2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-
1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 30 ▪ $(\pm)$ -2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-3-méthylpent-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-
1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- $(\pm)$ -2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-
méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- $(\pm)$ -2-amino-7-(3-cyclopentyl-3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-
35 oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

- (±)-2-amino-7-(3-cyclopropyl-3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 2-amino-1-éthyl-7-[(1-hydroxycyclobutyl)éthynyl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 5 ▪ (±)-2-amino-7-(3,4-dihydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-4-méthoxy-3-(méthoxyméthyl)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-(cyclopropylméthyl)-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 10 ▪ (±)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-3-phénylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(3-thiényl)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 15 ▪ (±)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(3-méthoxyphényl)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(4-méthoxyphényl)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-(3-méthoxypropyl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 20 ▪ (±)-2-amino-1-cyclopentyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-isopropyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 25 ▪ (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-isobutyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 2-amino-7-(3-hydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-(3-méthoxypropyl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-phénylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 30 ▪ (±)-2-amino-1-(tétrahydropyran-4-yl)-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (±)-2-amino-1-cyclohexyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 35 ▪ (±)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(1,3-thiazol-2-yl)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-

4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

▪ (±)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(méthoxyméthyl)pent-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

5 1-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

▪ (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

▪ (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

10 ▫ (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1-(tetrahydrofuran-2-ylméthyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

▪ (±)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1-(pyridin-2-ylméthyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

15 ▫ (±)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-3-pyrazin-2-ylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

▪ (±)-2-amino-7-(3-cyclopropyl-3-hydroxy-4-méthoxybut-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

▪ (±)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(2-thiényl)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

20 ▫ (±)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(2-méthoxyphényl)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

▪ (±)-2-amino-1-cyclopentyl-7-(3,4-dihydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

25 ▫ (±)-2-amino-7-(4-éthoxy-3-hydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

▪ (±)-2-amino-1-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

(±)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-1-[3-(méthylsulfonyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

30 ▫ (-)-2-amino-1-(cyclopropylméthyl)-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

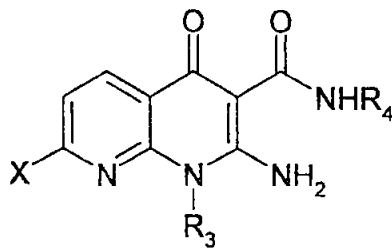
- (+)-2-amino-1-(cyclopropylméthyl)-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

35 ▫ (+)-2-amino-7-(3,4-dihydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

- (-)-2-amino-7-(3,4-dihydroxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (-)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-3-phénylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 5 ▪ (+)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-3-phénylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (-)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-(3-méthoxypropyl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 10 ▪ (+)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-(3-méthoxypropyl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (-)-2-amino-1-cyclopentyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (+)-2-amino-1-cyclopentyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 15 ▪ (-)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-isopropyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (+)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-isopropyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 20 ▪ (-)-2-amino-1-cyclohexyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (+)-2-amino-1-cyclohexyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 25 ▪ (-)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (+)-2-amino-1-éthyl-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 30 ▪ (-)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (+)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 35 ▪ (-)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- (+)-2-amino-7-(3-hydroxy-4-méthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 35 ▪ (+)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(méthoxyméthyl)pent-1-yn-1-yl]-N-

- méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
 - (-)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(méthoxyméthyl)pent-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
 - (+)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(3-thiényle)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
- 5 1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
 - (-)-2-amino-1-éthyl-7-[3-hydroxy-3-(3-thiényle)but-1-yn-1-yl]-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

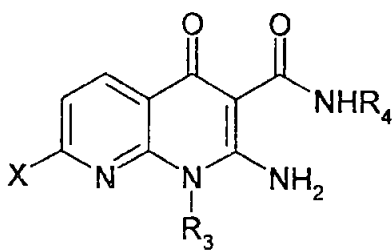
10. Composé de formule (VII)



(VII)

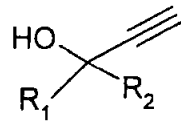
- 10 dans laquelle X est un atome d'halogène et R₃ et R₄ sont tels que définis dans l'une des revendications précédentes.

- 11. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (VII)
- 15



(VII)

- dans laquelle X est un atome d'halogène et R₃ et R₄ sont tels que définis dans l'une des revendications précédentes
- 20 avec un composé de formule (VIII)



- dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis dans l'une des revendications précédentes.

12. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un énantiomère, 5 undiastéréoisomère ou leur mélange du composé de formule (I).

13. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, ou un énantiomère, un diastéréoisomère, leur 10 mélange de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

14. Association d'au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 avec au moins un agent de chimiothérapie choisi parmi :

- 15 • les agents alkylants,
- les agents intercalants,
- les agents antimicrotubules,
- les agents antimitotiques,
- les agents antimétabolites,
- 20 • les agents anti-prolifératifs,
- les agents antibiotiques,
- les agents immunomodulateurs,
- les agents anti-inflammatoires,
- les inhibiteurs de kinases,
- 25 • les agents anti-angiogéniques,
- les agents antivasculaires,
- les hormones oestrogéniques et androgéniques.

15. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 30 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de toute maladie dans laquelle le VEGFR-3 est impliqué.

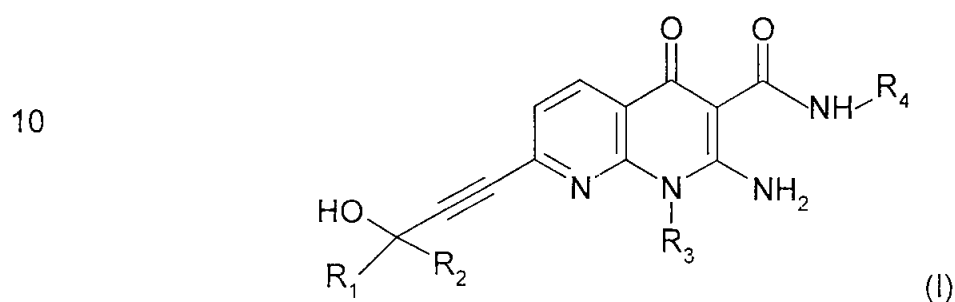
16. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des cancers et de leurs métastases.
- 5 17. Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 16 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des glioblastomes, myélomes multiples, syndromes myélodysplasiques, sarcomes de Kaposi, angiosarcomes cutanés, tumeurs solides, lymphomes, mélanomes, cancers du sein, cancers colorectaux, cancers des poumons y compris les cancers non à
- 10 petites cellules, cancers du pancréas, cancers de la prostate, cancers rénaux, cancers de la tête et du cou, cancer du foie, cancers des ovaires, cancers de l'appareil respiratoire et thoracique, autres tumeurs exprimant VEGFR-3 ou impliquant un processus d'angiogénèse ou de lymphangiogénèse.
- 15 18. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des maladies prolifératives non oncologiques et des angiogenèses pathologiques liées au VEGFR-3.
- 20 19. Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 18 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des maladies parmi arthroses, resténoses, psoriasis, hémangiomes, lymphangiomes, glaucomes, glomérulonéphrites, néphropathies diabétiques, néphroscléroses, syndromes microangiopathiques thrombotiques, cirrhoses du foie, athéroscléroses, rejets de
- 25 greffe d'organe, maladies de l'œil impliquant un processus d'angiogénèse ou de lymphangiogénèse.
20. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications
- 30 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention de l'inflammation chronique ou non, de l'infection par les microorganismes et des maladies auto-immunes, telle que la polyarthrite rhumatoïde.

21. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention de maladies rares telles que la lymphangioleiomyomatose.

DERIVADOS DE 7-ALQUINIL-1,8-NAFTIRIDONAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

La presente invención se refiere a los derivados de 7-alquinil-1,8-naftiridonas, a su preparación y a su aplicación en terapéutica.

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



en la que :

R₁ y R₂

(1) representan independientemente el uno del otro:

. bien un átomo de hidrógeno,

. bien un grupo alquilo C1-C7, un grupo -CO-alquilo C1-C7 o un grupo cicloalquilo C3-C8, en los que dichos grupos alquilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo y alcoxi,

. bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, hidroxilo, -halógenoalcoxi, -halógenoalquilo, -CN, -NRR', en los que R y R' son tales como se definen a continuación,

. bien un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente en cualquier posición, comprendido un átomo de nitrógeno de dicho heteroarilo, con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo C1-C4 y los grupos -NRR' en los que R y R' son tales como se definen a continuación,

(2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

bien un grupo cicloalquilo C4-C8 ;

5

. bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S, y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

10

R₃ representa :

. bien un grupo alquilo C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo, alcoxi, -NRR', -halógenoalquilo y -SO₂-alquilo(C1-C4), en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;

15

. bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,

20

. bien un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre ;

25

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo alcoxi C1-C4 ;

30

R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4.

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir, por lo tanto, en forma de enantiómeros o de

diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, así como su mezcla, comprendida su mezcla racémica, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en estado de bases o salificados por ácidos o bases, principalmente ácidos o bases aceptables farmacéuticamente. Dichas sales de adición forman parte de la invención. Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos o bases aceptables farmacéuticamente, si bien las sales de otros ácidos o bases útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

10

Los compuestos según la invención también pueden existir en la forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos forman también parte de la invención.

15

En el marco de la presente invención, y salvo mención diferente en el texto, se entiende por :

– un grupo alquilo : un grupo alifático saturado que comprende de 1 a 7 átomos de carbono (ventajosamente, de 1 a 4 átomos de carbono) y que es lineal o que, cuando la cadena alquilo comprende al menos 3 átomos de carbono, puede ser lineal, ramificado o parcialmente ciclado. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, terc-butilo, metilen-ciclopropilo, metilen-ciclohexilo, pentilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, heptilo, etc ;

– un grupo cicloalquilo : un grupo alquilo cíclico que comprende de 3 a 8 átomos de carbono y en el que todos los átomos de carbono están implicados en el ciclo. Se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo ;

– un grupo alcoxi : un grupo -O-alquilo, en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente ;

– un átomo de halógeno : flúor, cloro, bromo o yodo ;

– un grupo halógenoalquilo : un grupo alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno ; a título de ejemplo, se puede citar $-CF_3$;

– un grupo halógenoalcoxi : un grupo alcoxi en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno ; a título de ejemplo, se puede citar $-OCF_3$;

- un grupo arilo : un grupo aromático monocíclico, tal como un grupo fenilo ;
- un grupo heteroarilo : un grupo aromático que comprende 5 ó 6 eslabones y que comprende uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Se pueden citar, por ejemplo, los grupos piridinilo, furanilo, tienilo, pirimidilo,
5 pirazinilo y tiazolilo ; y
- un grupo heterocíclico : un grupo alquilo cíclico que comprende entre 4 y 8 eslabones y que comprende uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Se pueden citar, por ejemplo, los grupos piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrotienilo.

10

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

R₁ y R₂

15

(3) representan independientemente el uno del otro:

. bien un átomo de hidrógeno,

20

. bien un grupo alquilo C1-C7, un grupo -CO-alquilo C1-C7 o un grupo cicloalquilo C3-C8, en los que dichos grupos alquilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo y alcoxi,

25

. bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, hidroxilo, -OCF₃, -CF₃, -CN, -NRR', en los que R y R' son tales como se definen a continuación,

30

. bien un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente en cualquier posición, comprendido un átomo de nitrógeno de dicho heteroarilo, con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo C1-C4 y los grupos -NRR' en los que R y R' son tales como se definen a continuación,

35

(4) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

. bien un grupo cicloalquilo C4-C8 ;

. bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S,

5 y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

R₃ representa :

. bien un grupo alquilo C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo C3-C7 en
10 el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo, alcoxi, -NRR', -CF₃ y -SO₂-alquilo(C1-C4), en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;

15 . bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,

20 . bien un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre ;

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo
25 alcoxi C1-C4 ;

R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4.

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

R₁ y R₂

35 (1) representan independientemente el uno del otro:

⋮

. bien un átomo de hidrógeno,

. bien un grupo alquilo C1-C7, un grupo -CO-alquilo C1-C7 o un grupo cicloalquilo C3-C8, en el que dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo y alcoxi,

. bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi C1-C4,

10 . bien un grupo heteroarilo,

(2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

. bien un grupo cicloalquilo C4-C8 ;

15

. bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S, y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

20 y/o

R₃ representa :

25 . bien un grupo alquilo C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo, alcoxi, -NRR', -halógenoalquilo y -SO₂-alquilo(C1-C4), en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;

30 . bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N y O, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,

8.8

. bien un grupo $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, en el que $n = 0$ ó 1 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos de nitrógeno ;

5 y/o

R₄ representa un grupo alquilo C1-C4 o un grupo alcoxi C1-C4 ;

y/o

10

R y R' representan cada uno un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado.

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

15

R₁ y R₂

(1) representan independientemente el uno del otro:

20

. bien un átomo de hidrógeno,

. bien un grupo alquilo C1-C7, un grupo -CO-alquilo C1-C7 o un grupo cicloalquilo C3-C8, en el que dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxil y alcoxi,

25

. bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi C1-C4, o

. bien un grupo heteroarilo,

30

(2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

. bien un grupo cicloalquilo C4-C8 ;

⋮

. bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un heteroátomo de oxígeno,

y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

5 y/o

R₃ representa :

10 . bien un grupo alquilo C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxil, alcoxi, -NRR', halógenoalquilo y -SO₂-alquilo(C1-C4), en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;

15 . bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N, O, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,

20 . bien un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 0 ó 1 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos de nitrógeno ;

y/o

25

R₄ representa un grupo alquilo C1-C4 o un grupo alcoxi C1-C4 ;

y/o

30 R y R' representan cada uno un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado.

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

35 R₁ y R₂

(1) representan independientemente el uno del otro:

. bien un átomo de hidrógeno,

5

. bien un grupo alquilo C1-C7, o un grupo cicloalquilo C3-C8, en el que dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo y alcoxi,

10

. bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi C1-C4,

. bien un grupo heteroarilo,

15

(2) o R_1 y R_2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo C4-C8 ;

y/o

20

R_3 representa :

. bien un grupo alquilo C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo, alcoxi, halógenoalquilo y $-SO_2$ -alquilo(C1-C4) ;

25

. bien un grupo $-(CH_2)_n$ -heterocíclico, en el que $n = 0, 1, 2$ ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N, O, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,

30

. bien un grupo $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, en el que $n = 0$ ó 1 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos de nitrógeno ;

35

:

:

92

y/o

R₄ representa un-grupo alquilo C1-C4 ;

5 y/o

R y R' representan cada uno un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un
10 subgrupo de compuestos para los que R₁ y R₂

(1) representan independientemente el uno del otro:

. bien un átomo de hidrógeno,
15

. bien un grupo alquilo C1-C7, un grupo -CO-alquilo C1-C7 o un grupo cicloalquilo C3-C8, en el que dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxil y alcoxi,

20 . bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi C1-C4,

. bien un grupo heteroarilo,

25 (2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

. bien un grupo cicloalquilo C4-C8 ;

. bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un
30 heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S,
y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

Más particularmente, entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R₁ y/o R₂
35 representan un grupo piridinilo, tienilo, tiazolilo o pirazinilo o imidazolilo.

Más particularmente, entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R_1 y R_2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un heterocíclico elegido entre un grupo tetrahydrofurano o tetrahydropirano, pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R_3 representa :

10

. bien un grupo alquilo C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo, alcoxi, -NRR', halógenoalquilo y -SO₂-alquilo(C1-C4), en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;

15

. bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N y O, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,

20

. bien un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 0 ó 1 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos de nitrógeno.

25

Más particularmente, entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R_3 representa un grupo alquilo C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados elegidos entre los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y metilen-ciclopropilo.

30

Más particularmente, entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R_3 representa un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico se elige entre los grupos tetrahydropirano, tetrahydrofurano o pirrolidinilo.

35

Más particularmente, entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R₃ representa un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 1 y en el que el grupo heteroarilo representa un grupo piridinilo.

5

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R₄ representa un grupo alquilo C1-C4 o un grupo alcoxi C1-C4 ;

10

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R y R' representan cada uno un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado:

15

Entre los compuestos objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes :

20

▪ 2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4- dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

25

▪ (±)-2-amino-1-etil-7-[(1-hidrox ciclopentil)etnil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

30

▪ (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxibut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

35

▪ (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metilpent-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

40

▪ (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

45

▪ (±)-2-amino-7-(3-ciclopentil-3-hidroxiprop-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

50

▪ (±)-2-amino-7-(3-ciclopropil-3-hidroxiprop-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

55

▪ 2-amino-1-etil-7-[(1-hidroxiciclobutil)etnil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

60

▪ (±)-2-amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

65

▪ 2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-4-metoxi-3-(metoximetil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

⋮
⋮
⋮

- (±)-2-amino-1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 5 ▪ (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(3-tienil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(3-metoxifenil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 10 ▪ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 15 ▪ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-isopropil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-isobutil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 2-amino-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 20 ▪ (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-(tetrahidropiran-4-il)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 25 ▪ (±)-2-amino-1-ciclohexil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(1,3-tiazol-2-il)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 30 ▪ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 35 ▪ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(2,2,2-

⋮

trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

5 (piridin-2-ilmetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-pirazin-2-ilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (±)-2-amino-7-(3-ciclopropil-3-hidroxi-4-metoxibut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

10 ▪ (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(2-tienil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

15 ▪ (±)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (±)-2-amino-7-(4-etoxi-3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (±)-2-amino-1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

20 ▪ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-1-[3-(metilsulfonil)propil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (-)-2-amino-1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

25 ▪ (+)-2-amino-1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (+)-2-amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (-)-2-amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

30 ▪ (-)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (+)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

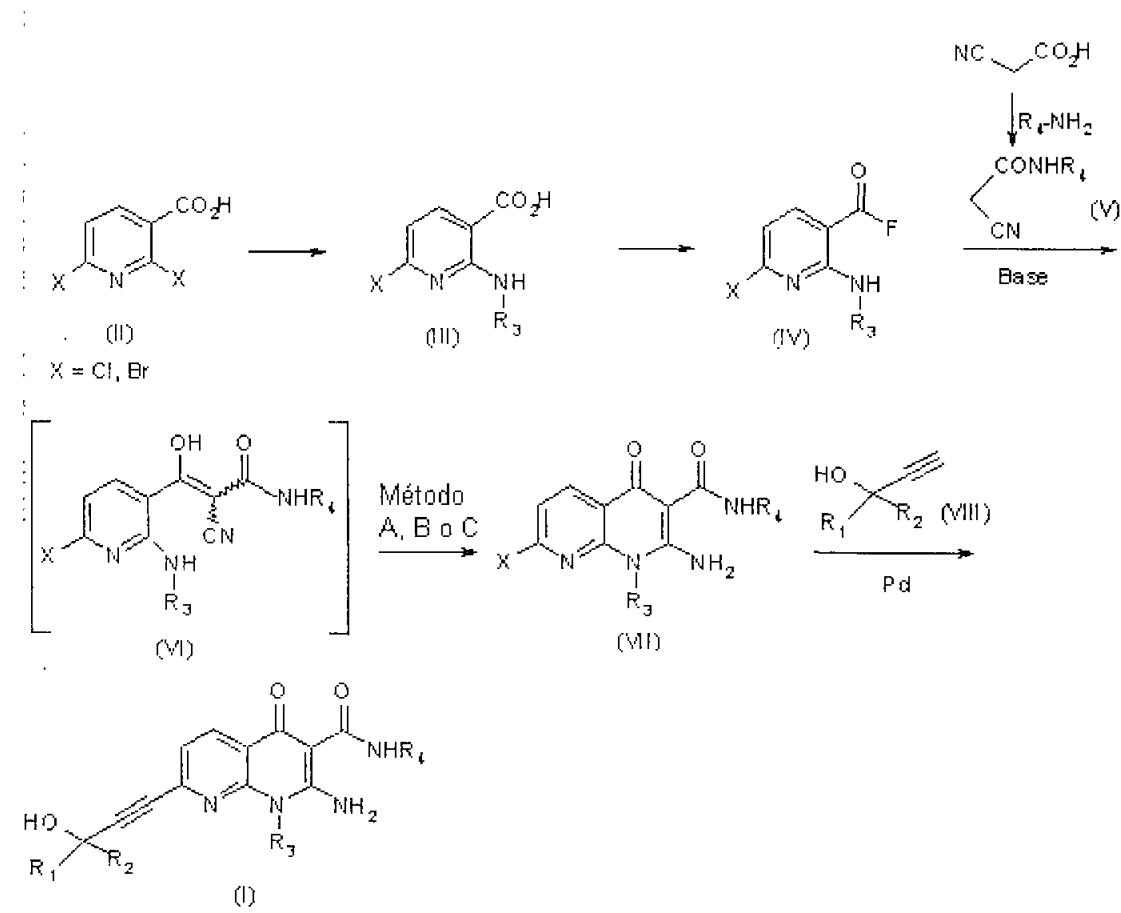
35 ▪ (-)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

96

- (+)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 5 ▪ (+)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-isopropil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-isopropil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 10 ▪ (-)-2-amino-1-ciclohexil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-1-ciclohexil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 15 ▪ (-)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 20 ▪ (+)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 25 ▪ (+)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 30 ▪ (+)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(3-tienil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(3-tienil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

Según la invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el procedimiento presentado en el esquema 1.

Figura 1



5

Según la figura 1, un ácido 2,6-dihalogenonicotínico de fórmula (II) en el que los grupos X representan átomos de halógeno (preferentemente cloro o bromo) y que es comercial o se prepara según los métodos conocidos por el experto en la técnica, se monosustituye en la posición 2 con una amina de fórmula R₃-NH₂ (en la que R₃ es tal como se ha definido anteriormente respecto a los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención), a una temperatura comprendida entre 20°C y 150°C, en un disolvente prótico tal como un alcohol o agua y, opcionalmente, en un tubo sellado. Se obtiene un derivado 2-aminonicotínico de fórmula (III), que se transforma en fluoruro de ácido de fórmula (IV) por acción del fluoruro de cianurilo a temperatura ambiente, en presencia de una base tal como trietilamina o piridina y en un disolvente inerte tal como diclorometano, como describen G. OLAH et al. en *Synthesis* (1973), 487, o por otros métodos conocidos por el experto en la técnica, tales como los

descritos por MUKAIYAMA y TANAKA en *Chem. Lett.* (1976), 303 o por ISHIKAWA y SASAKI en *Chem. Lett.* (1976), 1407. Los fluoruros de acilos de fórmula (IV), muy reactivos aunque estables, se hacen reaccionar con una cianoacetamida N-sustituída de fórmula (V) en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio en un
5 disolvente polar aprótico tal como dimetilformamida.

Si se emplean dos equivalentes de hidruro de sodio, después de una noche a temperatura ambiente, se obtiene una β -ceto-cianoacetamida de fórmula (VI), que se cicla en amino-piridino[2,3-b]piridinona de fórmula (VII) bien por calentamiento a una temperatura comprendida entre 90 y 125°C en un disolvente polar tal como n-butanol,
10 dimetilsulfóxido o dimetilformamida (método A) o bien tratando a temperatura ambiente con una base fuerte tal como terc-butilato de potasio en un disolvente aprótico, preferentemente tetrahidrofurano (método B).

Cuando se emplean dos equivalentes de hidruro de sodio en la etapa de condensación del derivado (IV) con un derivado (V) y se introduce un tercer
15 equivalente de NaH después de agitar entre 10 y 16 horas a temperatura ambiente, el compuesto (VI) desprotonado formado se cicla *in situ* a esta misma temperatura con buenos rendimientos para suministrar directamente la amino-piridino[2,3-b]piridona de fórmula (VII) (método C).

Las N-alquilcianoacetamidas de fórmula (V) se preparan haciendo reaccionar
20 el ácido cianoacético con un cloroformiato de alquilo (tal como etilo o isobutilo) en presencia de una base tal como trietilamina, a una temperatura inferior o igual a 0°C y después se hace reaccionar el intermedio anhídrido mixto formado con un exceso de amina de fórmula R_4-NH_2 (en la que R_4 es tal como se ha definido anteriormente respecto a los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención).

25 Para la obtención de una piridino[2,3-b]piridinona de fórmula (I), objeto de la presente invención, el intermedio halogenado de fórmula (VII) se acopla según los métodos conocidos por el experto en la técnica con un derivado apropiado de alcohol propargílico $R_1R_2CH(OH)CCH$ de fórmula (VIII) en el que R_1 y R_2 son tales como se han definido para el compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, el intermedio (VII) se
30 aplica a una reacción de acoplamiento de Sonogashira con el alquino apropiado de fórmula (VIII) en presencia de $PdCl_2(PPh_3)_2$, de yoduro de cobre de trietilamina y de dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 80°C y 120°C. Esta reacción puede realizarse en un tubo sellado y bajo microondas.

Si es necesario durante las etapas de reacción presentadas en el esquema 1, el grupo hidroxilo o determinadas funciones reactivas situadas sobre los grupos R₁, R₂ y R₃ pueden protegerse temporalmente con grupos protectores conocidos por el experto en la técnica y tales como los descritos en « Protective Groups in Organic
5 Synthesis », Green *et al.*, 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

En la figura 1, los compuestos de partida y los reactivos, cuando su modo de preparación no se describe, están disponibles en el comercio o descritos en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos que se describen allí o que
10 son conocidos por el experto en la técnica.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmula (VII) definidos en la figura 1. Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).
15

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de determinados compuestos según la invención. Esos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos se refieren a los que se proporcionan en la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las
20 propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Se utilizan las abreviaturas y las fórmulas brutas siguientes :

	CuI	yoduro de cobre
25	CH ₂ Cl ₂	diclorometano
	CLHP	cromatografía líquida de alta resolución
	CL/SM	cromatografía líquida/ espectrometría de masa
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetil sulfóxido
30	Et ₃ N	triethylamina
	h	hora(s)
	HCl	ácido clorhídrico
	MHz	MegaHercio
	MeOH	metanol
35	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	NaCl	cloruro de sodio
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	NH ₄ OH	hidróxido de amonio
	NaHCO ₃	hidrógenocarbonato de sodio
40	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	ppm	parte por millón
	THF	tetrahidrofurano
	⋮	
	⋮	
	⋮	

▪ **Ejemplo 1 : 2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida** (Compuesto n°2)

1.1 : Ácido 2-(aminoetil)-6-cloronicotínico

5 Se agita a temperatura ambiente durante 72 horas una disolución de 18,0 g (84,4 mmoles) de ácido 2,6-dicloronicotínico en 180 ml de una disolución de etilamina al 70 % en agua. El exceso de amina se evapora bajo presión reducida y se añade una disolución acuosa de ácido acético al 10 % hasta la precipitación del producto. El sólido beige se filtra con succión, se lava con agua fría y se seca en estufa. Se
10 obtienen 10,5 g del producto esperado. Punto de fusión: 158-160°C. Rendimiento = 62 %.

1.2 : Fluoruro del ácido 2-(aminoetil)-6-cloronicotínico

A una suspensión de 5,0 g (24,8 mmoles) de ácido 2-(aminoetil)-6-cloronicotínico en 125 ml de diclorometano, se añaden 2 ml (24,8 mmoles) de piridina
15 y 4,2 ml (49,8 mmoles) de 2,4,6-trifluoro-triazina. Se agita la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente y se filtra. El sólido se lava con 50 ml de diclorometano y el filtrado se lava dos veces con 60 ml de agua helada. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se obtienen 5,01 g de
20 producto en forma de aceite naranja. Rendimiento = 99 %.

1.3 : N-metilcianoacetamida

A una disolución enfriada a -30°C de 10,0 g (116,38 mmoles) de ácido cianoacético al 99 % y 16,3 ml (116,9 mmoles) de trietilamina en 100 ml de THF
25 anhidro, se añaden gota a gota 12,28 ml (128,44 mmoles) de cloroformato de etilo y se agita a -30°C durante 1 hora y media. Se añaden gota a gota 300 ml de metanol saturado en metilamina gaseosa y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporan los disolventes bajo presión reducida y se purifica el producto mediante filtración en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol
30 (95:5). Se obtienen 10,0 g de producto en forma de un sólido beige. Punto de fusión = 99°C. Rendimiento = 87 %.

Método A (puntos 1.4 y 1.5 siguientes).

35 1.4 : 3-[6-cloro-2-(etilamino)-3-piridinil]-2-ciano-3-hidroxi-N-metil-2-propenamida

A una disolución enfriada a 0-5°C de 9,80 g (100 mmoles) de N-metilcianoacetamida en 100 ml de dimetilformamida anhidra, se añaden en pequeñas cantidades 3,98 g (100 mmoles) de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral. Después de terminar la liberación de hidrógeno, se agita la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente y se enfría de nuevo a 0-5°C. Se añade una disolución de 10,09 g (49,8 mmoles) de fluoruro del ácido 2-(aminoetil)-6-cloronicotínico en 60 ml de dimetilformamida y se agita el medio a temperatura ambiente durante una noche. Se añaden 2,85 ml (49,8 mmoles) de ácido acético y se evaporan los volátiles bajo presión reducida. El resto se recoge en agua y el producto se extrae dos veces con una mezcla diclorometano : metanol (95:5) y una vez con una mezcla acetato de etilo : THF (2:1). Las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO₄ y los disolventes se evaporan bajo presión reducida. Se obtienen 19,0 g de producto que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

1.5 : 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
Se calienta durante 48 horas a 110°C una disolución de 19,0 g del producto bruto obtenido al final de la etapa 7.4 (49,8 mmoles) en 600 ml de n-butanol. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se tritura el sólido obtenido en metanol. El sólido se filtra con succión y se seca en estufa. Se obtienen 7,9 g del producto esperado en forma de un sólido amarillo claro. Punto de fusión : 283-286°C. Rendimiento = 57 %.

Método C (punto 1.6 siguiente en lugar de 1.4 y 1.5).

1.6 : 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
A una disolución enfriada a 0-5°C de 0,483 g (4,93 mmoles) de N-metilcianoacetamida en 7 ml de dimetilformamida anhidra, se añaden en pequeñas cantidades 0,394 g (9,95 mmoles) de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral. Se continúa la agitación a esta temperatura durante diez minutos y se añade una disolución de 1,0 g (4,93 mmoles) de fluoruro del ácido 2-(aminoetil)-6-cloronicotínico en 5 ml de dimetilformamida. Se agita el medio durante 1 noche a temperatura ambiente y se vuelven a añadir en pequeñas cantidades 0,197 g (4,93 mmoles) de hidruro de sodio al 60 %. Se continúa la agitación a esta temperatura durante 10 minutos y se añaden 0,56 ml (9,78 mmoles) de ácido acético. Se añaden 60 ml de agua y se filtra con succión el sólido que se lava con agua y se seca en estufa. Se obtienen 1,30 g del

producto esperado. Punto de fusión : 283-284°C. MH⁺ = 281. Rendimiento = 94 %.

RMN 1H (DMSO-d6, 400MHz) : δ 11,75 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 8,45 (d, 1H); 8,10 (s, 1H ensanchado); 7,40 (d, 1H); 4,40 (q, 2H); 2,80 (d, 3H); 1,25 (t, 3H).

5

1.7 : 2-amino-1-etil-7-(3-metil-3-trimetilsilaniloxy-but-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

En un matraz de tres bocas de 2 l, se introducen sucesivamente 40,7 g de 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxamida (0,145 moles) y 56,2 ml de [(1,1-dimetil-2-propinil)-oxi]trimetilsilano (0,290 moles) en una mezcla de 365 ml de dimetilformamida y 365 ml de trietilamina. Se hace burbujear argón durante 15 minutos en la mezcla de reacción y se añaden sucesivamente 0,983 g de CuI (5,16 mmoles) y 5,1 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro (7,2 mmoles). La mezcla de reacción se calienta durante 15 horas a 90°C y se concentra en vacío reducido. El resto se recoge en 500 ml de una mezcla acetato de etilo/NaHCO_{3ac} (V/V = 1/1) y se filtra sobre un tampón de celite con lavado con acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 50 ml) y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. El producto bruto de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna de sílice (elución con un gradiente diclorometano : acetato de etilo, 80 : 20 a 50 : 50 y un gradiente diclorometano : metanol, 95 : 5 a 90 : 10) para proporcionar 36,2 g de producto esperado (rendimiento = 62,3%) así como 7,4 g de producto desililado descrito en la etapa siguiente (rendimiento = 15,5%).

25

1.8 : 2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

Se disuelven 15 g de 2-amino-1-etil-7-(3-metil-3-trimetilsilaniloxy-but-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (37,4 mmoles) en 815 ml de tetrahydrofurano. Se enfría la disolución a 0°C y se añaden 13,0 g de fluoruro de tetrabutilaminio, trihidrato (41,2 mmoles). Se agita la mezcla de reacción durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se evapora a sequedad y se recoge el resto en una mezcla acetato de etilo/tetrahydrofurano/agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se reagrupan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. Se obtienen 15 g de producto bruto que se

35

⋮

solubilizan en caliente en 1 l de metanol, se añaden 6,75 g de carbón activado y se agita la mezcla a 70°C durante 5 horas. Se filtra sobre celite y, después de evaporar en vacío, se obtienen 11,9 g de producto esperado en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión = 255°C. MH^+ = 329. Rendimiento = 82,9 %.

- 5 RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 8,40 (d, 1H); 8,00 (s, 1H ensanchado); 7,40 (d, 1H); 5,62 (s, 1H, ensanchado); 4,4 (q, 2H); 2,75 (d, 3H); 1,45 (s, 6H); 1,20 (t, 3H).

- 10 **Ejemplo 2 : ($\pm$)-2-amino-1-etil-7-[(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)etinil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (Compuesto n°7)**

2.1 : ($\pm$)-3-etiniltetrahydro-3-furanol

- Una disolución de 3-oxotetrahydrofurano (4,97 mmoles ; preparación descrita en Tetrahedron 1991, 47, 6975-6982) en 20 ml de tetrahydrofurano se añade a 20 ml de una disolución comercial de bromuro de etinilmagnesio 0,5 M en tetrahydrofurano (10 mmoles, Aldrich) previamente enfriada a 0°C. Se agita 4 horas a temperatura ambiente y se añade una disolución de NH₄Cl_{ac} saturada. Se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución de NaCl_{ac} saturada, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. Después de purificar mediante cromatografía en columna de sílice, se obtienen 319 mg (2,79 mmoles) de ($\pm$)-3-etiniltetrahydro-3-furanol en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 57%.

- 25 2.2 : ($\pm$)-2-amino-1-etil-7-[(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)etinil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

- En un tubo para microondas de 10 ml, se pone una suspensión de 0,3 g (2,24 mmoles) de 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxamida en 17 ml de una mezcla dimetilformamida/trietilamina (V/V ; 2/1). Se hace burbujear argón en esta suspensión durante 10 minutos y se añaden sucesivamente 0,319 g (2,79 mmoles) de ($\pm$)-3-etiniltetrahydro-3-furanol, 0,043 g de CuI (0,23 mmoles) y 0,079 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro (0,11 mmoles).

- Se pone el tubo sellado en el horno microondas (aparato CEM, modelo Discover) y la mezcla se calienta bajo presión a 90°C durante 60 minutos (P = 100W), se enfría y se evapora a sequedad. Se recoge con acetato de etilo y la fase orgánica se lava sucesivamente con NaHCO_{3ac} y NaCl_{ac} saturados, se seca sobre sulfato de

sodio ; se filtra y se concentra en vacío. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía en sílice (elución con un gradiente diclorometano : metanol , 98 : 2 a 95 : 5). Se obtienen 0,412 g del producto esperado en forma de un sólido amarillo claro.

Punto de fusión = 253°C. $MH^+ = 357$. Rendimiento = 52 %.

5 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 8,45 (d, 1H); 8,00 (s, 1H ensanchado); 7,4 (d, 1H); 5,6 (d, 1H); 4,55-4,30 (m, 3H); 3,95-3,80 (m, 4H); 2,8 (d, 3H); 2,20 (m, 1 H); 1,9-1,35 (m, 8 H); 1,25 (t, 3H).

10 ▪ **Ejemplo 3 : ($\pm$)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida** (Compuesto n°8)

3.1 : Preparación de ($\pm$)-1-metoxi-2-metil-3-butin-2-ol

En un matraz de tres bocas bajo argón, se vierten 1.400 ml (0,7 moles) de una
15 disolución comercial de cloruro (o bromuro) de etinil magnesio 0,5 M en tetrahidrofurano. Se enfría a 2°C con un baño de hielo y se añade lentamente la disolución de 30 g (0,327 moles) de metoxiacetona en 600 ml de tetrahidrofurano (exotérmico). Se agita durante 1 hora a 2°C y se vierte sobre una mezcla hielo/ NH_4Cl_{ac} saturado. Se extrae con éter y las fases orgánicas se juntan, se secan
20 sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío limitado. Se obtiene el producto esperado en forma de un aceite marrón de 38 g (rendimiento bruto cuantitativo) que se utiliza sin purificación posterior en la etapa siguiente.

3.2 : ($\pm$)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-
25 1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

En un tubo para microondas de 80 ml, se pone una suspensión de 3 g (10,69 mmoles) de 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxamida en 20 ml de una mezcla DMF/ Et_3N (V/V ; 1/1). Se hace burbujear argón en esta suspensión durante 10 minutos y se añaden sucesivamente 1,83 g de ($\pm$)-1-
30 metoxi-2-metil-3-butin-2-ol (16,03 mmoles), 0,081 g de CuI (0,43 mmoles) y 0,375 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro (0,53 mmoles).

Se pone el tubo sellado en el horno microondas (aparato CEM, modelo Discover) y la mezcla se calienta bajo presión a 90°C durante 60 minutos ($P = 100W$), se enfría y se evapora a sequedad. El resto se recoge en una mezcla acetato de
35 etilo/THF y se lava con una disolución acuosa HCl 0,1N. La fase orgánica se seca

sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío.

El resto obtenido se purifica mediante cromatografía en sílice (deposición sólida; elución con un gradiente ciclohexano : acetato de etilo, 30 : 70 a 20 : 80). Se obtienen 2,49 g del producto esperado en forma de un sólido amarillo claro.

- 5 El producto puede recrystalizarse en etanol para proporcionar cristales blancos.

Punto de fusión = 211°C. MH^+ = 358. Rendimiento = 65 %.

RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 8,45 (d, 1H); 8,00 (s, 1H ensanchado); 7,4 (d, 1H); 5,8 (s, 10 1H); 4,4 (q, 2H); 3,5-3,3 (m+s, 5H); 2,8 (d, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,2 (t, 3H).

▪ **Ejemplo 4 : (±)-2-amino-7-(3-ciclopentil-3-hidroxi-1-prop-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida** (Compuesto n°10)

- 15 4.1 : (±)-1-ciclopentilprop-2-in-1-ol

Una disolución de 0,87 ml de ciclopentanocarboxaldehído (8,15 mmoles ; Aldrich) en 10 ml de tetrahidrofurano se añade a 18 ml de una disolución comercial de bromuro de etilmagnesio 0,5 M en tetrahidrofurano (10 mmoles, Aldrich) previamente enfriada a 0°C. Se agita 2 horas a temperatura ambiente y se añade una 20 disolución de NH₄Cl_{ac} saturada. Se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución de NaCl_{ac} saturada, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. Se obtienen 0,931 g de (±)-1-ciclopentilprop-2-in-1-ol en forma de un aceite marrón claro con un rendimiento del 92%.

- 25 4.2 : (±)-2-amino-7-(3-ciclopentil-3-hidroxi-1-prop-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

En un tubo para microondas de 10 ml, se pone una suspensión de 1 g (3,56 mmoles) de 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxamida en 25 ml de una mezcla dimetilformamida/trietilamina (V/V ; 2,5/1). Se 30 hace burbujear argón en esta suspensión durante 10 minutos y se añaden sucesivamente 0,931 g (7,5 mmoles) de (±)-1-ciclopentilprop-2-in-1-ol, 0,068 g de CuI (0,36 mmoles) y 0,125 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro (0,18 mmoles).

Se pone el tubo sellado en el horno microondas (aparato CEM, modelo Discover) y la mezcla se calienta bajo presión a 80°C durante 17 minutos (P = 50W). 35 Se evapora a sequedad y se recoge con acetato de etilo. La fase orgánica se lava

sucesivamente con $\text{NaHCO}_{3\text{ac}}$ y NaCl_{ac} saturados, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía en sílice (elución con un gradiente diclorometano : metanol, 98 : 2 a 95 : 5). Se obtienen 0,73 g del producto esperado en forma de un sólido amarillo claro.

5 Punto de fusión = 253°C. $\text{MH}^+ = 369$. Rendimiento = 56 %.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 8,45 (d, 1H); 8,00 (s, 1H ensanchado), 7,45 (d, 1H); 6,05 (s, 1H); 4,4 (q, 2H); 3,95-3,80 (m, 4H); 2,8 (d, 3H); 2,35-2,10 (m, 2 H); 1,45 (s, 3H); 1,25 (t, 3H).

10

▪ **Ejemplo 5 : ($\pm$)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida** (Compuesto n°47)

15 5.1 : ácido 6-cloro-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]nicotínico

En un tubo sellado de 80 ml que contiene 40 ml de terc-butanol, se ponen 4 g de ácido 2,6-dicloronicotínico (20,83 mmoles, Aldrich) y 10,74 ml de 2-(aminometil)piridina (104,17 mmoles). Se calienta a 100 °C durante una noche y se evapora a sequedad. Se recoge el resto en agua y se acidifica vertiendo una
20 disolución acuosa de ácido acético al 10%. Se aísla el precipitado mediante filtración y, después de secar en estufa en vacío reducido, se obtienen 4,35 g de producto esperado en forma de polvo amarillo (rendimiento = 79%).

5.2 : fluoruro de 6-cloro-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]nicotinoilo

25 A una suspensión de 4,3 g de ácido 6-cloro-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]nicotínico (16,31 mmoles) en 90 ml de diclorometano, se añaden sucesivamente 2,27 ml de trietilamina (16,31 mmoles) y 1,65 ml de 2,4,6-trifluorotriazina (19,57 mmoles). Se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y se añade una mezcla diclorometano/agua helada. La fase orgánica se lava 3 veces
30 con $\text{NaHCO}_{3\text{ac}}$ helado, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra en vacío. Se obtienen 3,97 g de producto esperado en forma de un sólido naranja. Rendimiento = 92 %.

5.3 : 2-amino-7-cloro-N-metil-4-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
35

A una disolución enfriada a 0-5°C de 1,31 g (13,36 mmoles) de N-metilcianoacetamida (preparada según 1.3) en 20 ml de dimetilformamida anhidra, se añaden por fracciones 1,12 g (28,06 mmoles) de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral. Se continúa la agitación a esta temperatura durante diez minutos y se añade una
 5 disolución de 3,55 g (4,93 mmoles) de fluoruro de 6-cloro-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]nicotinoilo en 20 ml de dimetilformamida. Se agita el medio durante 1 noche a temperatura ambiente y se vuelven a añadir por fracciones 0,561 g (14,03 mmoles) de hidruro de sodio al 60 %. Se continúa la agitación a esta temperatura durante 1 hora minutos, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se acidifica
 10 hasta pH 5-6 con una disolución acuosa de ácido acético al 10%. Se aísla el precipitado mediante filtración y, después de secar en estufa, se obtienen 3,98 g del producto esperado en forma de un sólido beige. $MH^+ = 344$. Rendimiento = 87 %.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz, δ en ppm) : δ 9,20 (s, < 1H, muy ensanchado); 8,85 (s, 1H); 8,30 (m, 1H); 8,10-7,85 (m, 2H, ensanchado); 7,80 (d, 1H); 7,75 (s, 1H,
 15 ensanchado); 6,90 (d, 1H); 4,90 (s, 2H); 2,95 (s, 3H).

5.4 : Hidrocloruro de ($\pm$)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

En un tubo para microondas de 80 ml, se pone una suspensión de 1 g de 2-amino-7-
 20 cloro-N-metil-4-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (2,91 mmoles) en una mezcla de 20 ml de dimetilformamida y 5,7 ml de trietilamina. Se hace burbujear argón en esta suspensión y se añaden sucesivamente 0,498 g de ($\pm$)-1-metoxi-2-metil-3-butin-2-ol ($\pm$)(4,36 mmoles), 0,055 g de CuI (0,29 mmoles) y 0,102 g de bis(trifenilfosfina)paladio(II)dicloruro (0,15 mmoles).

25 Se pone el tubo sellado en el horno microondas (aparato CEM, modelo Discover) y la mezcla se calienta bajo presión a 80°C durante 45 minutos ($P = 100W$), se enfría y se evapora a sequedad. El resto se recoge en acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 veces) y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío.

30 El resto obtenido se purifica mediante cromatografía en sílice (deposición sólida; elución gradiente $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OHac$, 98/2/0,2 a 95/5/0,5). Después de triturar en éter, se obtienen 0,425 g de producto esperado en forma de un sólido amarillo.

35 Punto de fusión = 169°C. $MH^+ = 422$. Rendimiento = 35 %.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,65 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 8,50-8,35 (m, 2H); 8,00 (s, 1H, ensanchado); 7,75 (ddd, 1H); 7,45-7,20 (m, 3H); 5,80 (s, 2H, ensanchado); 5,70 (s, 1H); 3,45-3,25 (m+s, 5H); 2,80 (d, 3H); 1,40 (s, 3H).

5

▪ **Ejemplo 6 : (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-pirazin-2-ilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida** (Compuesto n°48)

6.1 : (±)-2-pirazin-2-ilbut-3-in-2-ol

10 Una disolución de cloruro de etinilmagnesio 0,5 M en tetrahidrofurano (31,90 mmoles, Aldrich) se diluye con 50 ml de tetrahidrofurano y se enfría a 0°C. Se añaden en varias fracciones, 3 g de 1-pirazin-2-iletanona (24,56 mmoles, Lancaster) y se agita a 0°C durante 4 horas. Se enfría de nuevo con un baño de hielo y se añade lentamente una disolución de NH₄Cl_{ac}. Se extrae 2 veces con acetato de etilo y las
15 fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. El resto aceitoso obtenido se purifica mediante cromatografía en sílice (elución con un gradiente ciclohexano : acetato de etilo, 70 : 30 a 50 : 50) y se obtienen 2,9 g del producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 80%).

20

6.2 : (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-pirazin-2-ilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

En un tubo para microondas de 10 ml, se pone una suspensión de 1 g (3,56 mmoles) de 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-
25 carboxamida en 25 ml de una mezcla DMF/Et₃N (V/V ; 2,5/1). Se hace burbujear argón en esta suspensión durante 10 minutos y se añaden sucesivamente 0,792 g de (±)-2-pirazin-2-ilbut-3-in-2-ol (5,34 mmoles), 0,068 g de CuI (0,36 mmoles) y 0,125 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro (0,18 mmoles).

Se pone el tubo sellado en el horno microondas (aparato CEM, modelo
30 Discover) y la mezcla se calienta bajo presión a 80°C durante 2 x 45 minutos (P = 50W). Después de volver a temperatura ambiente, se evapora a sequedad y se recoge con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con NaHCO_{3ac} y NaCl_{ac} saturados, se seca sobre sulfato de sodio; se filtra y se concentra en vacío. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía en sílice (elución con un gradiente
35 diclorometano : metanol, 100 : 0 a 98 : 2). Se obtienen 0,2 g del producto esperado

⋮
⋮
⋮

impuro en forma de un sólido marrón. Se efectúa una nueva purificación mediante cromatografía en columna de sílice (elución con un gradiente ciclohexano : acetato de etilo, 20 : 80 a 0 : 100) y se obtienen finalmente 0,068 g de producto esperado en forma de un sólido amarillo.

5 Punto de fusión = 271 °C. MH^+ = 393. Rendimiento = 4,9 %.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 9,0 (s, 1H); 8,65 (m, 1H); 8,40 (d, 1H); 8,00 (s, 1H ensanchado); 7,40 (d, 1H); 6,85 (s, 1H); 4,4 (q, 2H); 2,75 (d, 3H); 1,80 (s, 3H); 1,20 (t, 3H).

10

▪ **Ejemplo 7 : ($\pm$)-2-amino-7-(3-ciclopropil-3-hidroxi-4-metoxibut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida** (Compuesto n°50)

7.1 : ($\pm$)-2-ciclopropil-1-metoxibut-3-in-2-ol

15

7.1.1 : N-metoxi-N-metil-2-metoxiacetamida

A una disolución de hidrocloreuro de N-metil-O-metilhidroxilamina en 250 ml de diclorometano enfriada a 0°C, se añaden 35,96 ml de trietilamina (258 mmoles) y una disolución de 14 g de cloruro de metoxiacetilo (Aldrich, 129 mmoles) en 250 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas dejando que vuelva a la temperatura ambiente. Se añade una disolución de HCl_{ac} 1N y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío. Se obtienen 13,14 g de producto esperado en forma de un aceite que se utiliza sin purificación posterior (rendimiento bruto = 76%).

25

7.1.2 : 1-metoxi-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ona

Una disolución de 14,75 ml de trimetilsililacetileno (103,62 mmoles) en 250 ml de tetrahidrofurano se enfría a -70°C y se añaden 64,76 ml de una disolución de n-BuLi 1,6 M (103,62 mmoles) en hexano. Se agita 25 minutos a -70°C y se añade rápidamente una disolución de 13,14 g de N-metoxi-N-metil-2-metoxiacetamida (98,69 mmoles) en 250 ml de tetrahidrofurano. Durante la adición, la temperatura sube hasta -50°C, se retira el baño frío y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añade una disolución de HCl_{ac} 1N y se extrae 4 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. Se obtienen 13,4 g de 1-metoxi-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ona en forma de un aceite marrón claro que se utiliza sin purificación posterior (rendimiento

30

35

bruto = 80%).

7.1.3 : (±)-2-ciclopropil-1-metoxi-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ol

A una disolución de 3 g de 1-metoxi-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ona
 5 (17,62 mmoles) en 160 ml de éter, se añaden 52,85 ml de bromuro de
 ciclopropilmagnesio 0,5 M (26,43 mmoles, Aldrich). Se agita a temperatura ambiente
 durante una noche, se enfría la mezcla con un baño agua/hielo y se añade una
 disolución de $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{ac}}$ y de acetato de etilo. Se extrae 3 veces con acetato de etilo y
 las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se
 10 concentran en vacío. El resto aceitoso se purifica mediante cromatografía en columna
 de sílice eluyendo con un gradiente ciclohexano : acetato de etilo, 100 : 0 a 80 : 20
 para obtener 1,9 g de (±)-2-ciclopropil-1-metoxi-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ol en forma de
 un aceite con un rendimiento del 51%.

15 7.1.4 : (±)-2-ciclopropil-1-metoxibut-3-in-2-ol

A una disolución de 1,67 g de (±)-2-ciclopropil-1-metoxi-4-(trimetilsilil)but-3-in-
 2-ol (7,86 mmoles) en metanol, se añaden 10,9 mg de carbonato de potasio
 (0,08 mmoles) y se agita una noche a temperatura ambiente. Se evapora el metanol y
 se recoge con una mezcla acetato de etilo/agua. Se extrae 3 veces con acetato de
 20 etilo y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se
 concentran en vacío. Se obtienen 0,434 g de (±)-2-ciclopropil-1-metoxibut-3-in-2-ol en
 forma de un aceite que se utiliza sin purificación posterior (rendimiento bruto = 40 %).

25 7.2 : (±)-2-amino-7-(3-ciclopropil-3-hidroxi-4-metoxibut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-
 4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

En un tubo para microondas de 10 ml, se pone una suspensión de 0,47 g
 (1,68 mmoles) de 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-
 carboxamida en una mezcla de 8,4 ml de dimetilformamida y 3 ml de trietilamina. Se
 hace burbujear argón en esta suspensión durante 10 minutos y se añaden
 30 sucesivamente 0,433 g de (±)-2-ciclopropil-1-metoxibut-3-in-2-ol (3,09 mmoles), 0,032
 g de CuI (0,17 mmoles) y 0,059 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro (0,08
 mmoles).

Se pone el tubo sellado en el horno microondas (aparato CEM, modelo
 Discover) y la mezcla se calienta bajo presión a 80°C durante 30 minutos (P = 50W),
 35 se enfría y se evapora a sequedad. Se recoge con acetato de etilo y la fase orgánica

312

se lava sucesivamente con $\text{NaHCO}_{3\text{ac}}$ y NaCl_{ac} saturados, se seca sobre sulfato de sodio ; se filtra y se concentra en vacio. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente diclorometano : metanol, 100 : 0 a 97 : 3. Después de triturar en éter y de filtrar, se obtienen 0,316 g del producto
5 esperado en forma de un sólido amarillo claro.

Punto de fusión = 208°C. $\text{MH}^+ = 385$. Rendimiento = 49 %.

RMN 1H (DMSO-d_6 , 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,00 (q, 1H, ensanchado); 8,45 (d, 1H); 8,00 (s, 1H ensanchado); 7,40 (d, 1H); 5,60 (s, 1H); 4,4 (q, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,40 (s, 3H); 2,75 (d, 3H); 1,20 (t, 3H); 0,6-0,3 (m,
10 4H).

▪ **Ejemplo 8 : ($\pm$)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida** (Compuesto n°53)

15 8.1 : ($\pm$)-2-metilbut-3-ino-1,2-diol

Una disolución comercial de cloruro de etinilmagnesio 0,5 M en tetrahidrofurano se diluye con 200 ml de tetrahidrofurano y se enfría a 0°C. Se añade una disolución de hidroxiacetona en 200 ml de tetrahidrofurano y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se añade
20 una disolución de $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{ac}}$. Se extrae 3 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacio (aproximadamente 200 mbares). Se obtienen finalmente 20 g de producto esperado en forma de un aceite marrón que se utiliza sin purificación posterior (rendimiento bruto cuantitativo).

25

8.2 : Ácido 2-(aminociclopentil)-6-cloronicotínico

En un tubo sellado que contiene 40 ml de terc-butanol, se ponen 15 g de ácido 2,6-dicloronicotínico (70,31 mmoles, Aldrich) y 34,7 ml de ciclopentilamina (351,56 mmoles). Se calienta a 100 °C durante una noche y se evapora a sequedad.
30 Se recoge el resto en agua y se acidifica vertiendo una disolución acuosa de ácido acético al 10% y se extrae con cloroformo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacio. El resto sólido se tritura en una mezcla éter/pentano para proporcionar 5 g de producto esperado en forma de un sólido blanco hueso (rendimiento = 29.5%).

35

8.3 : Fluoruro del ácido 2-(aminociclopentil)-6-cloronicotínico

A una suspensión de 1,0 g (4,15 mmoles) de ácido 2-(aminociclopentil)-6-cloronicotínico en 12 ml de diclorometano, se añaden 0,34 ml (4,15 mmoles) de piridina y 0,53 ml (6,23 mmoles) de 2,4,6-trifluoro-triazina. Se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano. La fase orgánica se lava 2 veces con una disolución de NaHCO₃ac helada, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1 g de producto en forma de aceite marrón que se aplica inmediatamente en la etapa siguiente. Rendimiento bruto cuantitativo.

10

Método A (puntos 8.4 y siguientes).

8.4 : 3-[6-cloro-2-(ciclopentilamino)-3-piridinil]-2-ciano-3-hidroxi-N-metil-2-propenamida + 2-amino-7-cloro-1-ciclopentil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida.

A una disolución enfriada a 0-5°C de 0,427 g (4,36 mmoles) de N-metilcianoacetamida (preparación descrita en 1.3) en 10 ml de DMF anhidro, se añaden en pequeñas cantidades 0,349 g (8,72 mmoles) de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral. Después de terminar la liberación de hidrógeno, se agita la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente y se enfría de nuevo a 0-5°C. Se añade una disolución de 1,0 g (4,15 mmoles) de fluoruro del ácido 2-(aminociclopentil)-6-cloronicotínico en 10 ml de DMF y se agita el medio a temperatura ordinaria durante 1 hora. Se añaden 0,174 mg (4,35 mmoles) de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla hielo/HCl_{ac} 0,1 N y se aísla el precipitado mediante filtración. Después de lavar con agua y de secar en estufa, se obtiene un sólido verdoso de 1,2 g constituido por una mezcla 2/1 de 3-[6-cloro-2-(ciclopentilamino)-3-piridinil]-2-ciano-3-hidroxi-N-metil-2-propenamida y 2-amino-7-cloro-1-ciclopentil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida.

25
30

Método B (punto 8.5 siguiente).

8.5 : 2-amino-7-cloro-1-ciclopentil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

35

⋮

A una disolución de 1,2 g de la mezcla descrita en 8.4 (3,74 mmoles) en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro, se añade una disolución comercial de terc-butilato de potasio 1,0 M en tetrahidrofurano (7,48 mmoles ; Aldrich). Se agita 15 minutos a temperatura ambiente, se añade una disolución acuosa de HCl_{ac} 0,1N y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. Después de triturar en éter y de secar en estufa, se obtienen 0,53 g de producto esperado en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 44%). Punto de fusión = 256-258°C. MH⁺ = 321.

10 8.6 : (±)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

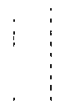
En un matraz de tres bocas de 500 ml, se introducen sucesivamente 15 g de 2-amino-7-cloro-1-ciclopentil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxamida (53,44 mmoles) y 11,11 g de (±)2-metilbut-3-ino-1,2-diol (83,39 mmoles) en una mezcla de 267 ml de dimetilformamida y 104 ml de trietilamina. Se hace burbujear argón durante 15 minutos en la mezcla de reacción y se añaden sucesivamente 1,02 g de CuI (5,34 mmoles) y 1,87 g de bis(trifenilfosfina) paladio(II)dicloruro (2,67 mmoles). La mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 100°C y se concentra en vacío reducido. El resto se recoge en una mezcla cloroformo/agua y se filtra el insoluble. Se obtienen 20 g de un sólido que se purifica mediante cromatografía en sílice (deposición sólida después de solubilizar en una mezcla tetrahidrofurano/metanol y de elución con un gradiente diclorometano/metanol, 99 : 1 a 80 : 20) para proporcionar 7,5 g de producto esperado en forma de un sólido beige.

Punto de fusión = 210,5°C. MH⁺ = 385. Rendimiento = 42 %.

25 RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,6 (s, < 1H, muy ensanchado); 11,05 (q, 1H, ensanchado); 8,40 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 5,5 (s, 1H); 5,15 (m, 1H); 5,0 (t, 1H); 3,45 (m, 2H); 2,80 (d, 3H); 2,3-2,1 (m, 4H); 2,05-1,8 (m, 2H); 1,75-1,5 (m, 2H); 1,4 (s, 3H).

30 La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos de fórmula (I) según la invención. En esta tabla :

- el asterisco « * » indica, en el caso en el que R₁ y R₂ forman juntos un ciclo (heterociclo o cicloalquilo), el carbono de unión de dicho ciclo al carbono adyacente de la unión acetilénica,



- Me y Et representan respectivamente los grupos metilo y etilo,
- en la columna « sal », « - » representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « HCl » representa un compuesto en forma de hidrocloruro,
- la columna PF indica el punto de fusión, en °C, del compuesto, y

- 5 - en la columna CL/SM, se indican sucesivamente, el método analítico de cromatografía líquida de alta resolución utilizado (A, B o C) y detallado a continuación, el tiempo de retención del compuesto expresado en minutos y el pico MH^+ identificado por espectrometría de masa.

. Método A :

- 10 Columna : Kromasil, 50x2,1 mm, 3,5 μm
 Disolvente A : $H_2O/ACN/TFA$ (1.000/30/0,5); disolvente B : ACN/TFA (1.000/0,5);
 caudal = 0,5 mL/mn
 Gradiente : 100/0 (0 min) a 0/100 (12 min) a 0/100 (15 min)
 Detección : 220 nM

- 15 Ionización : ESI+

. Método B :

- Columna : Gemini, 50x3 mm, 3 μm
 Disolvente A : $H_2O + 0,1\% HCO_2H$; disolvente B : $ACN + 0,1\% HCO_2H$; caudal = 1 mL/mn
 20 Gradiente : 95/5 (0 min) a 0/100 (5,5 min) a 0/100 (7,5 min)
 Detección : 220 nM
 Ionización : ESI+

. Método C :

- Columna : Kromasil, 50x2,1 mm, 3,5 μm
 25 Disolvente A : $CH_3CO_2NH_4$ 5 mM; disolvente B : ACN ; caudal = 0,5 mL/mn
 Gradiente : 100/0 (0 min) a 0/100 (13 min) a 0/100 (16 min)
 Detección : 220 nM
 Ionización : ESI+

- 30 - en la columna CL quiral, se indican sucesivamente para los compuestos ópticamente puros (pureza enantiomérica > 95%), el método analítico de cromatografía líquida de alta resolución utilizado (D o E) y detallado a continuación y el tiempo de retención del compuesto expresado en minutos.

. método D :

- 35 Columna : Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm, 5 μM

JIS

Disolvente A : 2-propanol/TFA (1.000/1); disolvente B : heptano/2-propanol (1.000/30)
Isocrático : 50% A + 50% B
Caudal : 0,8 mL/mn
Detección: 220 nM

5 . método E :

Columna : Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm, 5 µM
Disolvente A : 2-propanol/TFA (1.000/1); disolvente B : heptano/2-propanol (1.000/30)
Isocrático : 20% A + 80% B
Caudal : 0,8 mL/mn

10 Detección : 220 nM

- en la columna quiralidad, « / » representa un compuesto aquiral, (±) representa un compuesto en forma de mezcla racémica, (-) representa un compuesto en forma del enantiómero levógiro ópticamente puro (pureza enantiomérica > 95%) y
15 (+) representa un compuesto en forma del enantiómero dextrógiro ópticamente puro (pureza enantiomérica > 95%). En el caso de un compuesto ópticamente puro, el valor del poder rotatorio medido a 20°C se indica entre paréntesis, la concentración c del compuesto y el disolvente utilizado.

Para obtener los enantiómeros ópticamente puros, la mezcla racémica
20 correspondiente se somete a una cromatografía preparativa en fase estacionaria quiral (columna Chiralpak AD-H, 250x21 mm, 5 mm) utilizando como fase móvil :

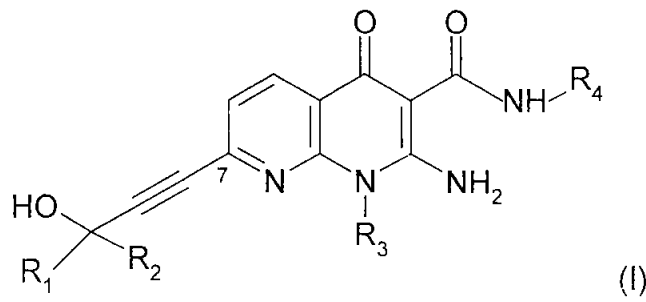
. bien CO₂/2-propanol(70%/30%), con un caudal de 60 mL/mn
bajo una presión de 100 bares

. bien una mezcla isohexano/etanol(70/30) con 0,3% de TFA y
25 un caudal de 420 mL/min

Después de eluir y de evaporar, se aísla cada enantiómero cuya pureza química y pureza enantiomérica se determinan mediante los métodos analíticos conocidos por el experto en la técnica.

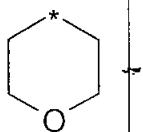
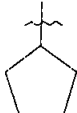
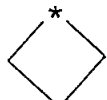
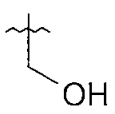
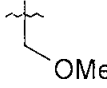
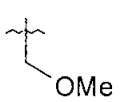
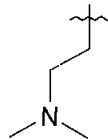
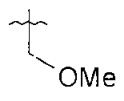
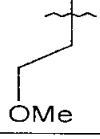
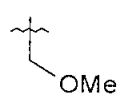
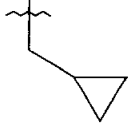
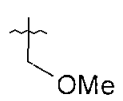
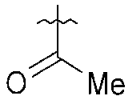
:
:
:

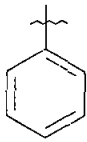
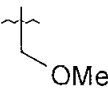
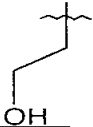
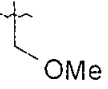
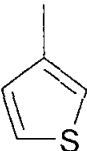
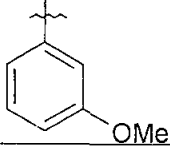
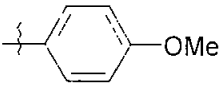
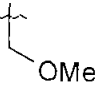
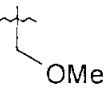
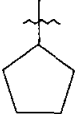
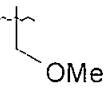
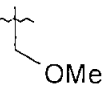
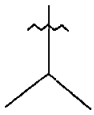
Tabla 1

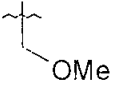
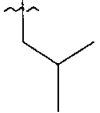
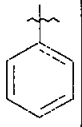
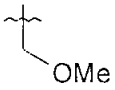
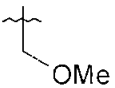
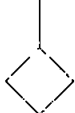
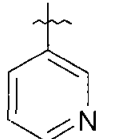
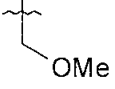
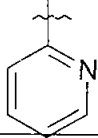
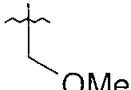
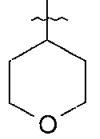
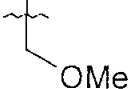
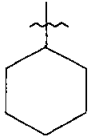
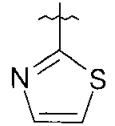


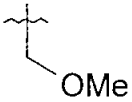
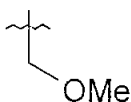
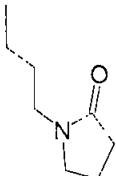
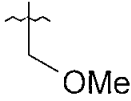
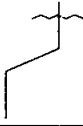
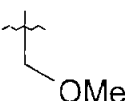
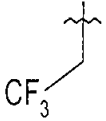
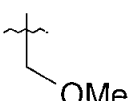
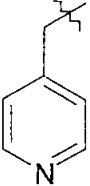
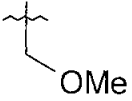
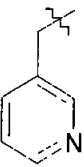
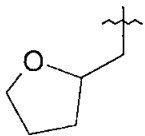
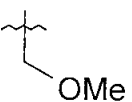
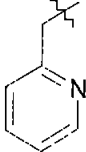
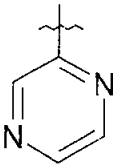
N°	R1	R2	R3	R4	Sal	CL/ SM	CL quiral	PF	Quiralidad
1	H	H	Et	Me	-	B 5.0 301	-	278	/
2	Me	Me	Me	Me	-	C 6.3 329	-	256	/
3			Et	Me	-	C 6.8 355	-	277- 279	(±)
4	H	Me	Et	Me	-	B 5,4 315	-	230	(±)
5	Me	Et	Et	Me	-	B 6.1 343	-	250	(±)
6			Et	Me	-	B 4.1 369	-	272	/
7			Et	Me	-	B 5.2 357	-	256	(±)
8	Me		Et	Me	-	B 5,5 359	-	211	(±)

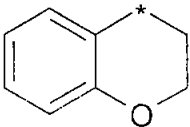
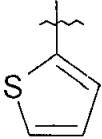
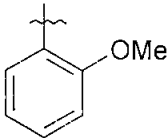
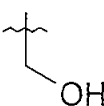
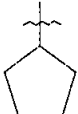
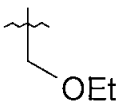
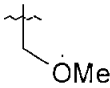
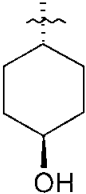
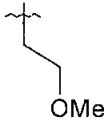
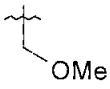
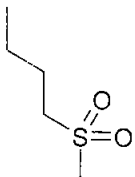
117

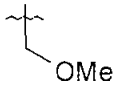
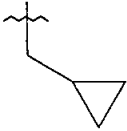
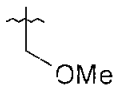
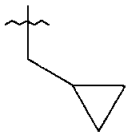
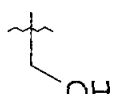
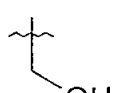
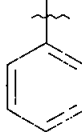
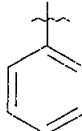
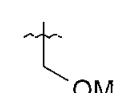
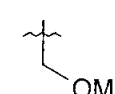
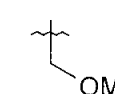
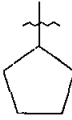
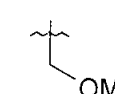
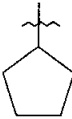
N°	R1	R2	R3	R4	Sal	CL/ SM	CL quiral	PF	Quiralidad
9			Et	Me	-	C 5,9 371	-	275	/
10	H		Et	Me	-	C 7,7 369	-	253	(±)
11	H		Et	Me	-	B 5,8 341	-	245	(±)
12			Et	Me	-	C 6,45 341	-	218	/
13	Me		Et	Me	-	B 4,6 345	-	207	(±)
14			Et	Me	-	B 3,5 389	-	199	/
15	Me			Me	-	B 3,03 402	-	159	(±)
16	Me			Me	-	C 6,3 389	-	159	(±)
17	Me			Me	-	C 6,7 385	-	170	(±)
18	Me		Me	Me	-	C 5,7 345	-	218- 219	(±)
19	Me		Et	Me		B 3,7 357	-	226	(±)

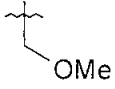
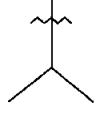
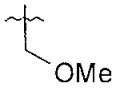
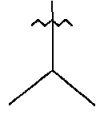
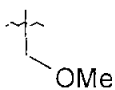
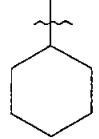
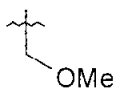
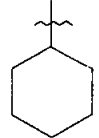
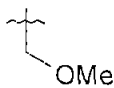
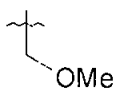
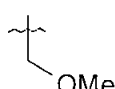
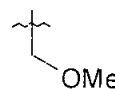
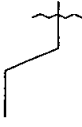
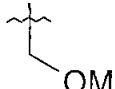
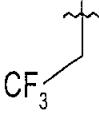
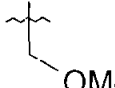
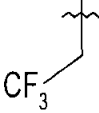
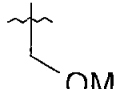
N°	R1	R2	R3	R4	Sal	CL/ SM	CL quiral	PF	Quiralidad
20	Me		Et	Me	-	C 7.6 391	-	234	(±)
21	Me			Me	-	C 5.5 375	-	230	(±)
22	Me		Et	MeO	-	B 5.2 375	-	172	(±)
23	Me		Et	Me	-	C 7.3 397	-	204	(±)
24	Me		Et	Me	-	C 7.6 421	-	223	(±)
25	Me		Et	Me	-	B 11.6 421	-	223.5	(±)
26	Me			Me	-	C 6.3 403	-	140.5	(±)
27	Me			Me	-	C 7.05 399	-	180	(±)
28	Me			Me	-	C 5.9 371	-	175.5	(±)
29	Me			Me	-	C 6.1 373	-	159.5	(±)

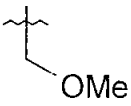
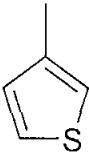
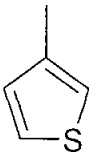
N°	R1	R2	R3	R4	Sal	CL/ SM	CL quiral	PF	Quiralidad
30	Me			Me	-	C 6,7 387	-	195	(±)
31	Me	Me		Me	-	C 6,45 373	-	183	/
32			Et	Me	-	C 7,2 421	-	226	(±)
33	Me			Me	-	C 6,1 385	-	169- 170	(±)
34	Me		Et	Me	HCl	C 5,8 392	-	150- 155	(±)
35	Me		Et	H		C 5,0 345	-	214	(±)
36	Me		Et	Me	HCl	C 6,1 429	-	292- 293	(±)
37	Me			Me	-	B 5,4 415	-	301	(±)
38	Me			Me	-	C 6,9 413	-	284	(±)
39	Me		Et	Me	-	C 6,5 398	-	220,4	(±)

N°	R1	R2	R3	R4	Sal	CL/ SM	CL quiral	PF	Quiralidad
40	Et		Et	Me	-	B 5,8 373	-	181,5	(±)
41	Me			Me	-	C 5,9 456	-	181	(±)
42	Me			Me	-	B 6,14 373	-	175	(±)
43	Me			Me	-	C 6,8 413	-	222,5	(±)
44	Me			Me	HCl	B 4,7 422	-	232	(±)
45	Me			Me	HCl	C 6,0 422	-	>180	(±)
46	Me	Me		Me	-	C 6,3 385	-	221	(±)
47	Me			Me	-	B 5,8 422	-	169	(±)
48	Me		Et	Me	-	C 5,4 393	-	271	(±)

N°	R1	R2	R3	R4	Sal	CL/ SM	CL quiral	PF	Quiralidad
49			Et	Me	-	C 7,2 419	-	246,5	(±)
50	Me		Et	Me	-	C 6,5 385	-	208	(±)
51	Me		Et	Me	-	C 7,2 397	-	207,5	(±)
52	Me		Et	Me	-	C 7,45 421	-	223	(±)
53	Me			Me	-	C 6,0 385	-	210,5	(±)
54	Me		Et	Me	-	C 6,6 373	-	190	(±)
55	Me			Me	-	C 5,6 429	-	236,5	(±)
56	Me		Et	Me	-	B 6,0 373	-	-	(±)
57	Me			Me	-	C 6,0 451	-	194	(±)

N°	R1	R2	R3	R4	Sal	CL/ SM	CL quiral	PF	Quiralidad
58	Me			Me	-	A 6,6 385	D 5,6	-	(-) [α] _D = -7,2° (c = 0,98; MeOH)
59	Me			Me	-	A 6,8 385	D 6,7	-	(+) [α] _D = +6,1° (c = 0,99; DMSO)
60	Me		Et	Me	-	A 4,8 345	D 12,1	-	(+) [α] _D = +5,1° (c = 1 ; DMSO)
61	Me		Et	Me	-	A 4,8 345	D 9,1	-	(-) [α] _D = -4,2° (c = 0,90; DMSO)
62	Me		Et	Me	-	A 7,6 391	E 13,7	-	(-) [α] _D = -6,4° (c = 0,1 ; DMSO)
63	Me		Et	Me	-	A 7,6 391	E 24,7	-	(+) [α] _D = +6,7° (c = 1 ; DMSO)
64	Me			Me	-	A 6,1 403	E 14,1	-	(-) [α] _D = -5,0° (c = 1 ; DMSO)
65	Me			Me	-	A 6,1 403	E 18,2	-	(+) [α] _D = +4,9° (c = 1 ; DMSO)
66	Me			Me	-	A 7,0 399	E 11,1	-	(-) [α] _D = -3,6° (c = 0,27; DMSO)
67	Me			Me	-	A 7,0 399	E 15,6	-	(+) [α] _D = +4,9° (c = 1 ; DMSO)

N°	R1	R2	R3	R4	Sal	CL/ SM	CL quiral	PF	Quiralidad
68	Me			Me	-	A 6,3 373	E 30,9	-	(-) [α] _D = -4,2° (c = 0,63; DMSO)
69	Me			Me	-	A 6,3 373	E 12,3	-	(+) [α] _D = +5,3° (c = 0,81; DMSO)
70	Me			Me	-	A 7,4 413	E 12,2	-	(-) [α] _D = -4,3° (c = 0,85; DMSO)
71	Me			Me	-	A 7,4 413	E 19,3	-	(+) [α] _D = +2,5° (c = 0,99; DMSO)
72	Me		Et	Me	-	C 6,1 359	E 5,4	-	(-) [α] _D = -5,1° (c = 1 ; MeOH)
73	Me		Et	Me	-	C 6,1 359	E 6,7	-	(+) [α] _D = +5,4° (c = 1, MeOH)
74	Me			Me	-	A 6,4 373	E 12,0	-	(-) [α] _D = -4,3° (c = 0,85; DMSO)
75	Me			Me	-	A 6,35 373	E 31,1	-	(+) [α] _D = +2,9° (c = 0,98; DMSO)
76	Me			Me	-	A 6,5 413	E 11,2	-	(-) [α] _D = -2,4° (c = 1 ; DMSO)
77	Me			Me	-	A 6,5 413	E 31,5	-	(+) [α] _D = +2,6° (c = 1,01; DMSO)
78	Et		Et	Me	-	A 6,5 373	E 12,4	-	(+) [α] _D = +6,5° (c = 1,01; DMSO)

N°	R1	R2	R3	R4	Sal	CL/ SM	CL quiral	PF	Quiralidad
79	Et		Et	Me	-	A 6,4 373	E 21,0	-	(-) [α] _D = -8,7° (c = 0,90; DMSO)
80	Me		Et	Me	-	A 7,25 397	E 15,5	-	(+) [α] _D = +1,9° (c = 0,40; DMSO)
81	Me		Et	Me	-	A 7,3 397	E 25,9	-	(-) [α] _D = -1,8° (c=1 ; DMSO)

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto inhibidor de la enzima VEGFR-3.

Medida de la actividad tirosina quinasa de VEGFR-3 por ELISA

- 5 La actividad enzimática de VEGFR-3 se evalúa en un ensayo ELISA por la medida de la intensidad de fosforilación del sustrato poli Glu-Tyr. El efecto de los productos se cuantifica por la concentración que disminuye la actividad total de la enzima un 50% (CI50). Para la determinación de las CI50, el producto se diluye en DMSO con un intervalo de concentración que se escalona de 3 a 1.000 nM. La
- 10 víspera de la manipulación, se depositan 125 µl del sustrato poli Glu-Tyr (250 µg/ml en PBS 1x sin Ca^{2+} ni Mg^{2+} ni bicarbonato de sodio) en cada pocillo de una placa ELISA (por ejemplo, una placa ELISA del kit SIGMA Protein Tyrosine Kinase Assay, Ref. PTK-101). La placa se recubre con un adhesivo y se incuba una noche a 37°C. Al día siguiente, los pocillos se vacían dándoles la vuelta, se lavan mediante la
- 15 adición de 300 µl de disolución tampón (PBS + 0,05% Tween 20) y se secan por una nueva incubación de la placa durante 2h a 37°C. Se deposita una mezcla de reacción de 90 µl sobre cada pocillo. Esta mezcla contiene el tampón quinasa 1X con 30 µM de ATP e inhibidor a la concentración deseada. A continuación, se añadirán 20 µl de VEGFR-3-TK (Cell signaling, Ref. 7790), previamente diluidos en el tampón quinasa
- 20 sin ATP (con la excepción de los pocillos control negativo a los que se volverán a añadir 20 µl de tampón sin enzima). Las placas se incuban con agitación suave a temperatura ambiente durante 30 min. Después de 3 lavados con la disolución tampón (300µl / pocillo por lavado), se añaden 100 µl de anticuerpo anti-Fosfo tirosina-HRP (1 / 30.000) a cada pocillo y las placas se incuban de nuevo durante 30
- 25 min a temperatura ambiente con agitación suave. Después de 3 lavados en disolución tampón (300µl / pocillo por lavado), la fosforilación del sustrato se revela mediante la adición de 100 µl por pocillo del sustrato OPD, 1 pastilla OPD y 1 pastilla de urea en 20 ml de agua (preparación extemporánea y en ausencia de luz). Después de incubar 7 minutos a temperatura ambiente y en ausencia de luz la
- 30 reacción se para mediante la adición de 100 µl H_2SO_4 a 1,25 M (2,5N) por pocillo y se lee la absorbancia a 492 nm. La actividad total se evalúa por la diferencia de densidad óptica obtenida en las muestras incubadas en presencia (estimuladas) y en ausencia (no estimuladas) de VEGFR-3.

Los compuestos según la invención presentan CI50 inferiores a 10 μ M, para la mayoría inferiores a 1 μ M. A título de ejemplos, las CI50 de algunos compuestos de la tabla 1 se indican en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2

N° del compuesto (tabla 1)	CI50 (nM)
2	23
3	46
11	37
12	21
16	257
24	6
37	34
46	40
47	65
60	43
62	14
70	5
72	23
80	2
81	38

5

Parece, por lo tanto, que los compuestos según la invención tienen una actividad inhibidora de la enzima VEGFR-3 ; pueden utilizarse, por lo tanto, para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos inhibidores de VEGFR-3.

10

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto los medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido o una base aceptable farmacéuticamente, o también un hidrato o un solvato así como un enantiómero o un diastereoisómero incluida su mezcla del

15

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

20

En efecto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos o mezclados con al menos un agente de quimioterapia que puede elegirse entre :

- los agentes alquilantes,
- los agentes intercalantes,

- los agentes antimicrotúbulos,
 - los agentes antimitóticos,
 - los agentes antimetabolitos,
 - los agentes antiproliferativos,
 - 5 • los agentes antibióticos,
 - los agentes inmunomoduladores,
 - los agentes antiinflamatorios,
 - los inhibidores de quinasas,
 - los agentes antiangiogénicos,
 - 10 • los agentes antivasculares,
 - las hormonas estrógenas y andrógenas,
- y los profármacos de los agentes o derivados mencionados anteriormente.

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

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

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

25 Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en
 el tratamiento y/o la prevención :

- de los cánceres y de sus metástasis, tales como : glioblastomas, mielomas
 múltiples, síndromes mielodisplásicos, sarcomas de Kaposi, angiosarcomas
 cutáneos, tumores sólidos, linfomas, melanomas, cánceres de mama, cánceres
 30 colorrectales, cánceres de pulmón incluidos los cánceres de células no pequeñas,
 cánceres de páncreas, cánceres de la próstata, cánceres renales, cánceres de la
 cabeza y del cuello, cáncer de hígado, cánceres de ovarios, cánceres del aparato
 respiratorio y torácico, otros tumores que expresan VEGFR-3 o que implican un
 proceso de angiogénesis o de linfangiogénesis,

⋮

- de las enfermedades proliferativas no oncológicas y de las angiogénesis patológicas asociadas a VEGFR-3, tales como : artrosis, restenosis, psoriasis, hemangiomas, linfangiomas, glaucomas, glomerulonefritis, nefropatías diabéticas, nefrosclerosis, síndromes microangiopáticos trombóticos, cirrosis del hígado, 5 aterosclerosis, rechazos de transplantes de órganos, enfermedades del ojo que implican un proceso de angiogénesis o de linfangiogénesis tales como la retinopatía diabética o la degenerescencia macular.

- o también en el tratamiento y la prevención de la inflamación (crónica o no), de la infección por microorganismos y de las enfermedades auto-inmunes, tal como 10 la poliartritis reumatoide,

- o también en el tratamiento de enfermedades raras tales como la linfangioleiomiomatosis.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones 15 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 aceptable farmacéuticamente, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

20

Dichos excipientes se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

25 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a 30 los seres humanos para el tratamiento o la prevención de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas para vía oral tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y 35 disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal,

intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

5

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

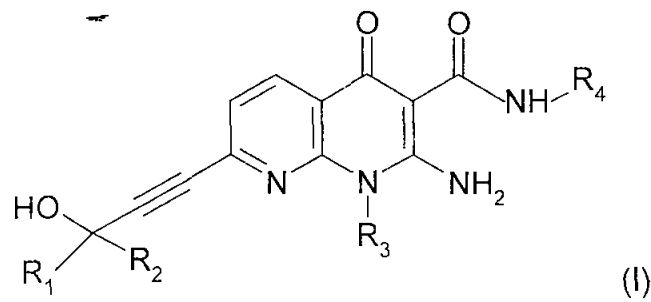
	Compuesto según la invención	50,0 mg
10	Manitol	223,75 mg
	Croscarmelosa sódica	6,0 mg
	Almidón de maíz	15,0 mg
	Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

15

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



en la que :

R₁ y R₂

(1) representan independientemente el uno del otro:

. bien un átomo de hidrógeno,

. bien un grupo alquilo C1-C7, un grupo -CO-alquilo C1-C7 o un grupo cicloalquilo C3-C8, en los que dichos grupos alquilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo y alcoxi,

. bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilos C1-C4, alcoxi C1-C4, hidroxilo, halógenoalcoxi, halógenoalquilo, -CN, -NRR', en los que R y R' son tales como se definen a continuación,

. bien un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente en cualquier posición, comprendido un átomo de nitrógeno de dicho heteroarilo, con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilos C1-C4 y los grupos -NRR' en los que R y R' son tales como se definen a continuación,

(2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

. bien un grupo cicloalquilo C4-C8 ;

. bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S,

5 y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

R₃ representa :

. bien un grupo alquilo C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo C3-C7 en
10 el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo, alcoxi, -NRR', halógenoalquilo y -SO₂-alquilo(C1-C4), en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;

15 . bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,

20 . bien un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre ;

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo
25 alcoxi C1-C4 ;

R y R' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4

30 en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como su mezcla.

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

35 R₁ y R₂

.....

(1) representan independientemente el uno del otro:

. bien un átomo de hidrógeno,

5 . bien un grupo alquilo C1-C7, un grupo -CO-alquilo C1-C7 o un grupo cicloalquilo C3-C8, en el que dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo y alcoxi,

10 . bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos alcoxi C1-C4,

. bien un grupo heteroarilo,

(2) o R_1 y R_2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

15

. bien un grupo cicloalquilo C4-C8 ;

. bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S,

20 y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

R_3 representa :

25 . bien un grupo alquilo C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo, alcoxi, -NRR', halógenoalquilo y -SO₂-alquilo(C1-C4), en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;

30 . bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N y O, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,

...

. bien un grupo $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, en el que $n = 0$ ó 1 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos de nitrógeno ;

5 R₄ representa un grupo alquilo C1-C4 o un grupo alcoxi C1-C4 ;

R y R' representan cada uno un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado.

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como sus enantiómeros,
10 diastereoisómeros, así como su mezcla.

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

R₁ y R₂

15

(1) representan independientemente el uno del otro:

. bien un átomo de hidrógeno,

20 . bien un grupo alquilo C1-C7, un grupo -CO-alquilo C1-C7 o un grupo cicloalquilo C3-C8, en el que dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxil y alcoxi,

25 . bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi C1-C4,

. bien un grupo heteroarilo,

(2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:

30

. bien un grupo cicloalquilo C4-C8 ;

. bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un heteroátomo de oxígeno,

35 y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

R₃ representa :

- 5 . bien un grupo alquilo C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxí, alcoxi, -NRR', halógenoalquilo y -SO₂-alquilo(C1-C4), en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;
- 10 . bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N, O, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,
- 15 . bien un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 0 ó 1 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos de nitrógeno ;

R₄ representa un grupo alquilo C1-C4 o un grupo alcoxi C1-C4 ;

20

R y R' representan cada uno un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado,

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como su mezcla.

25

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

R₁ y R₂

30

(1) representan independientemente el uno del otro:

. bien un átomo de hidrógeno,

133

. bien un grupo alquilo C1-C7, o un grupo cicloalquilo C3-C8, en el que dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo y alcoxi,

5 . bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi C1-C4,

. bien un grupo heteroarilo,

10 (2) o R_1 y R_2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo C4-C8 ;

R_3 representa :

15 . bien un grupo alquilo C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo, alcoxi, halógenoalquilo y -SO₂-alquilo(C1-C4) ;

20 . bien un grupo -(CH₂)_n-heterocíclico, en el que n = 0, 1, 2 ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N, O, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,

25 . bien un grupo -(CH₂)_n-heteroarilo, en el que n = 0 ó 1 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos de nitrógeno ;

R_4 representa un grupo alquilo C1-C4 ;

30

R y R' representan cada uno un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como su mezcla.

35

⋮

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ y R₂

(1) representan independientemente el uno del otro:

- 5 . bien un átomo de hidrógeno,
 . bien un grupo alquilo C1-C7, un grupo -CO-alquilo C1-C7 o un grupo cicloalquilo C3-C8, en el que dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxil y alcoxi,
- 10 . bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alcoxi C1-C4,
 . bien un grupo heteroarilo,
- 15 (2) o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos:
 . bien un grupo cicloalquilo C4-C8 ;
 . bien un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 eslabones que comprende un
20 heteroátomo elegido entre los átomos N, O y S,
 y pudiendo estar dicho grupo heterocíclico fusionado con un grupo fenilo ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como su mezcla.

- 25 6. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R₃ representa :

- 30 . bien un grupo alquilo C1-C7 lineal o ramificado o un grupo alquilo C3-C7 en el que al menos 3 átomos de carbono están ciclados, estando dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxil, alcoxi, -NRR', y halógenoalquilo, en los que R y R' son tales como se definen a continuación ;

. bien un grupo $-(CH_2)_n$ -heterocíclico, en el que $n = 0, 1, 2$ ó 3 y en el que el grupo heterocíclico comprende entre 4 y 8 eslabones y comprende al menos un heteroátomo elegido entre los átomos N y O , en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con un grupo oxo,

5

. bien un grupo $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, en el que $n = 0$ ó 1 y en el que el grupo heteroarilo comprende 5 ó 6 eslabones y comprende uno o varios heteroátomos de nitrógeno ;

10 en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como su mezcla.

7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R_4 representa un grupo alquilo C1-C4 o un grupo alcoxi C1-C4 ;

15 en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R y R' representan cada uno un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado,

20 en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como su mezcla.

9. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre :

25 ▪ 2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4- dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

 ▪ $(\pm)$ -2-amino-1-etil-7-[(1-hidrox ciclopentil)etnil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

30 ▪ $(\pm)$ -2-amino-1-etil-7-(3-hidroxibut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

 ▪ $(\pm)$ -2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metilpent-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

 ▪ $(\pm)$ -2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

35 ▪ $(\pm)$ -2-amino-7-(3-ciclopentil-3-hidroxiprop-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-

dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (±)-2-amino-7-(3-ciclopropil-3-hidroxi-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

5 ▪ 2-amino-1-etil-7-[(1-hidroxiciclobutil)etnil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (±)-2-amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ 2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-4-metoxi-3-(metoximetil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

10 ▪ (±)-2-amino-1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

15 ▪ (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(3-tienil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(3-metoxifenil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

20 ▪ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (±)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

25 ▪ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-isopropil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-isobutil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ 2-amino-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

30 ▪ (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

▪ (±)-2-amino-1-(tetrahidropiran-4-il)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

35 ▪ (±)-2-amino-1-ciclohexil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

⋮
⋮
⋮

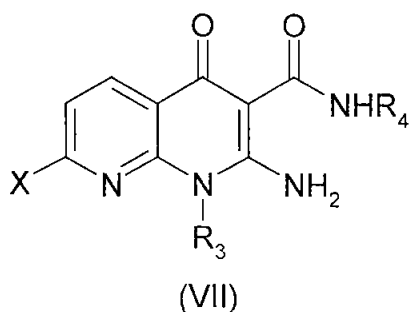
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(1,3-tiazol-2-il)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 5 ▪ (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(2,2,2-
- 10 trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 15 ▪ (±)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-pirazin-2-ilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-ciclopropil-3-hidroxi-4-metoxibut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(2-tienil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-
- 20 dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 25 ▪ (±)-2-amino-7-(4-etoxi-3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (±)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-1-[3-
- 30 (metilsulfonil)propil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (+)-2-amino-1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 35 ▪ (+)-2-amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-

dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

- (-)-2-amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 5 1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (-)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (+)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (-)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - 10 ▪ (+)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (-)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (+)-2-amino-1-ciclopentil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - 15 ▪ (-)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-isopropil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (+)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-isopropil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - 20 ▪ (-)-2-amino-1-ciclohexil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (+)-2-amino-1-ciclohexil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (-)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - 25 1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (+)-2-amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (-)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - 30 ▪ (+)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-propil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (-)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - (+)-2-amino-7-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-metil-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 - 35

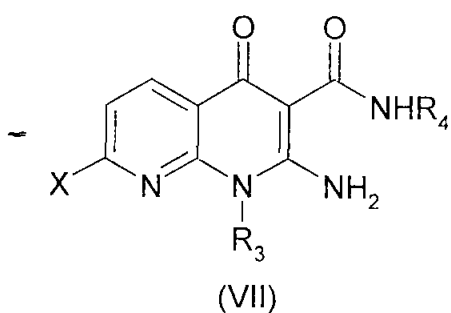
- (+)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- 5 ▪ (+)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(3-tienil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida
- (-)-2-amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(3-tienil)but-1-in-1-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

10 10. Compuesto de fórmula (VII)



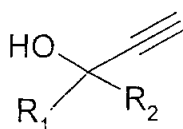
en la que X es un átomo de halógeno y R₃ y R₄ son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

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



en la que X es un átomo de halógeno y R₃ y R₄ son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores

20 con un compuesto de fórmula (VIII)



en la que R_1 y R_2 son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

12. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal de adición de este compuesto a un ácido aceptable farmacéuticamente, o, también un enantiómero, un diastereoisómero o su mezcla del compuesto de fórmula (I).
13. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal aceptable farmacéuticamente o un enantiómero, un diastereoisómero, su mezcla de este compuesto, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.
14. Asociación de al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 con al menos un agente de quimioterapia elegido entre :
- los agentes alquilantes,
 - los agentes intercalantes,
 - los agentes antimicrotúbulos,
 - los agentes antimitóticos,
 - los agentes antimetabolitos,
 - los agentes antiproliferativos,
 - los agentes antibióticos,
 - los agentes inmunomoduladores,
 - los agentes antiinflamatorios,
 - los inhibidores de quinasas,
 - los agentes antiangiogénicos,
 - los agentes antivascuales,
 - las hormonas estrógenas y andrógenas.
15. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de cualquier enfermedad en la que está implicada VEGFR-3.

16. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de los cánceres y de sus metástasis.
- 5 17. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 16 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de glioblastomas, mielomas múltiples, síndromes mielodisplásicos, sarcomas de Kaposi, angiosarcomas cutáneos, tumores sólidos, linfomas, melanomas, cánceres de mama, cánceres colorrectales, cánceres de pulmón incluidos los cánceres de células no
10 pequeñas, cánceres de páncreas, cánceres de la próstata, cánceres renales, cánceres de la cabeza y del cuello, cáncer de hígado, cánceres de ovarios, cánceres del aparato respiratorio y torácico, otros tumores que expresan VEGFR-3 o que implican un proceso de angiogénesis o de linfangiogénesis.
- 15 18. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de las enfermedades proliferativas no oncológicas y de las angiogénesis patológicas asociadas a VEGFR-3.
- 20 19. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 18 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de enfermedades tales como : artrosis, restenosis, psoriasis, hemangiomas, linfangiomas, glaucomas, glomerulonefritis, nefropatías diabéticas, nefrosclerosis, síndromes microangiopáticos trombóticos, cirrosis del hígado, aterosclerosis,
25 rechazos de transplantes de órganos, enfermedades del ojo que implican un proceso de angiogénesis o de linfangiogénesis.
20. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al
30 tratamiento y/o a la prevención de la inflamación crónica o no, de la infección por microorganismos y de las enfermedades auto-inmunes, tal como la poliartritis reumatoide.
21. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las
35 reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al
- ...

WO 200970077535

PCT/FR2008/000793

63

tratamiento y/o a la prevención de enfermedades raras tales como la linfangioleiomiomatosis.

Resumen

La invención se refiere a los derivados de 7-alquinil-1,8-naftiridonas de
5 fórmula general (I) , en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son tales como se han definido
en la descripción. Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2008/000793

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D471/04 A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/04775 A (CHIROSCIENCE LTD [GB]) 13 February 1997 (1997-02-13) claims 1,21	1-21
A	EP 0 978 516 A (SUNTORY LTD [JP]) 9 February 2000 (2000-02-09) paragraphs [0045], [0046] claim 1	1-21
A	WO 02/094823 A (MERCK FROSST CANADA INC [CA]; GUAY DANIEL [CA]; GIRARD MARIO [CA]; HAM) 28 November 2002 (2002-11-28) claims 1,24	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 février 2009

Date of mailing of the international search report

18/02/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax, (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

147

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2008/000793

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAGASAKI, SENKICHI ET AL: "Antibacterial activity of 1-substituted 1,4-dihydro-7-[2-(5-nitro-2- furyl)vinyl]-4-oxo-1,8-naphthyridine derivatives" XP002463821 retrieved from STN Database accession no. 1972:456445 abstract & CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN , 20(4), 639-49 CODEN: CPBTAL; ISSN: 0009-2363, 1972,	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/000793

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9704775	A	13-02-1997	AT 258437 T	15-02-2004
			AU 695132 B2	06-08-1998
			AU 6626696 A	26-02-1997
			CA 2225555 A1	13-02-1997
			DE 69631423 D1	04-03-2004
			DE 69631423 T2	02-12-2004
			EP 0841927 A1	20-05-1998
			ES 2211965 T3	16-07-2004
			JP 11510156 T	07-09-1999
			US 5753666 A	19-05-1998
EP 0978516	A	09-02-2000	AU 763636 B2	31-07-2003
			AU 2185699 A	16-08-1999
			CA 2285352 A1	05-08-1999
			CN 1256693 A	14-06-2000
			HU 0002353 A2	28-05-2001
			WO 9938867 A1	05-08-1999
			US 6331548 B1	18-12-2001
WO 02094823	A	28-11-2002	AT 303384 T	15-09-2005
			AU 2002257459 B2	14-12-2006
			CA 2447765 A1	28-11-2002
			DE 60205899 D1	06-10-2005
			DE 60205899 T2	29-06-2006
			EP 1397359 A1	17-03-2004
			ES 2247325 T3	01-03-2006
			JP 2004534773 T	18-11-2004

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/000793

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D471/04 A61K31/435

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97/04775 A (CHIROSCIENCE LTD [GB]) 13 février 1997 (1997-02-13) revendications 1,21	1-21
A	EP 0 978 516 A (SUNTORY LTD [JP]) 9 février 2000 (2000-02-09) alinéas [0045], [0046] revendication 1	1-21
A	WO 02/094823 A (MERCK FROSST CANADA INC [CA]; GUAY DANIEL [CA]; GIRARD MARIO [CA]; HAM) 28 novembre 2002 (2002-11-28) revendications 1,24	1-21
	----- -/--	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 février 2009

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/02/2009

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Samsam Bakhtiary, M

150

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/000793

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAGASAKI, SENKICHI ET AL: "Antibacterial activity of 1-substituted 1,4-dihydro-7-[2-(5-nitro-2- furyl)vinyl]-4-oxo-1,8-naphthyridine derivatives" XP002463821 extrait de STN Database accession no. 1972:456445 abrégé & CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN , 20(4), 639-49 CODEN: CPBTAL; ISSN: 0009-2363, 1972,	1-21

151

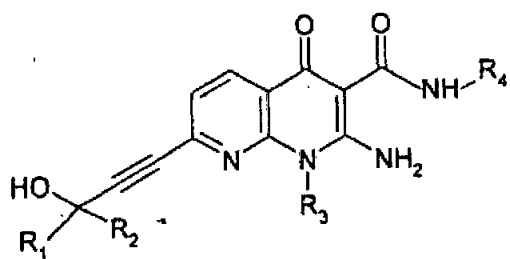
RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

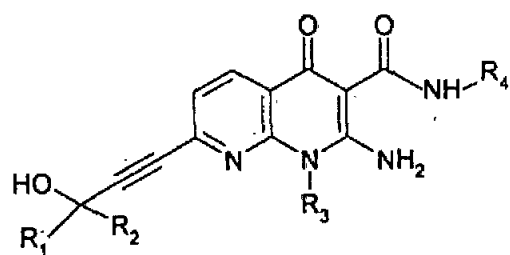
Demande internationale n°

PCT/FR2008/000793

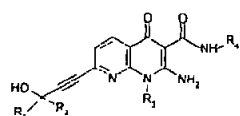
Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9704775	A	13-02-1997	AT 258437 T	15-02-2004
			AU 695132 B2	06-08-1998
			AU 6626696 A	26-02-1997
			CA 2225555 A1	13-02-1997
			DE 69631423 D1	04-03-2004
			DE 69631423 T2	02-12-2004
			EP 0841927 A1	20-05-1998
			ES 2211965 T3	16-07-2004
			JP 11510156 T	07-09-1999
			US 5753666 A	19-05-1998
EP 0978516	A	09-02-2000	AU 763636 B2	31-07-2003
			AU 2185699 A	16-08-1999
			CA 2285352 A1	05-08-1999
			CN 1256693 A	14-06-2000
			HU 0002353 A2	28-05-2001
			WO 9938867 A1	05-08-1999
			US 6331548 B1	18-12-2001
WO 02094823	A	28-11-2002	AT 303384 T	15-09-2005
			AU 2002257459 B2	14-12-2006
			CA 2447765 A1	28-11-2002
			DE 60205899 D1	06-10-2005
			DE 60205899 T2	29-06-2006
			EP 1397359 A1	17-03-2004
			ES 2247325 T3	01-03-2006
			JP 2004534773 T	18-11-2004



(I)



(II)

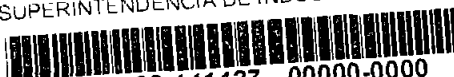


(I)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8991

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-141427- -00000-0000

Fecha 2009-12-10 16:18:28 Dep 2020 DIR NUEV/ASCR
Tra 11 PATENTE/II Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 125

RECIBO OFICIAL DE CASH : 09 - 89,789

FECHA : NOVIEMBRE 10 DE 2009

XXXX CONSIGNACION XXXX

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ASOBADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173644844	30/11/2009	44,425,000.00

XXXX CONCEPTO XXXX

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NO	151,000.00
	TOTAL :	\$ 151,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Lo: 14775-841-109-3.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 84,010
FECHA : NOVIEMBRE 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-141427- -00000-0000

Fecha 2009-12-10 16 18 28 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Fojos. 125

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19808073	09/11/2009	26,465,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo : 14775 - 841 - 1093



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD []

- ▶ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ▶ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ▶ Descripción de la invención []
- ▶ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ▶ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del splicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

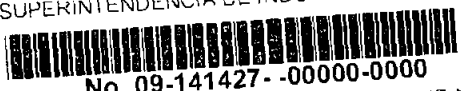
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-141427 - 00000-0000

Fecha 2009-12-10 16:18:28 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 125

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

Apoderado(a) y/o Representante de

SANOFI-AVENTIS

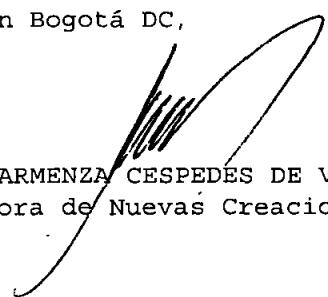
REFERENCIA	Radicación No.	9 141427
	Solicitud internacional	PCT/FR2000/000793
	Fecha inicio fase nacional	13/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	9939
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

11 FEB. 2010


ALIX CARMENZA CESPEDÉS DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpall