



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

Delegatura de Propie

División de Nuevas

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001537-00000-0000

Fecha: 2011-01-07 11:09:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

SOLICITUD

# PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-1537

54. TÍTULO

DERIVADOS DE PIRIDINO-PIRIDINONAS, 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.,

08-02-2011



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**PETITORIO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001537- -00000-0000

Fecha: 2011-01-07 11:09:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**  
**PCT**  
**ENTRADA EN FASE NACIONAL**

**SOLICITUD DE:**

1

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

2

**SOLICITANTE**  
(71)Nombre: **SANOFI-AVENTIS**  
sociedad constituida y existente bajo las  
leyes de Francia.Dirección: 174 avenue de France,  
75013 Paris,  
FranciaDomicilio: Paris,  
Francia**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

3

**REPRESENTANTE**  
**O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@caveller.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. **Patrice BELLEVERGUE** ✓Sanofi-Aventis,  
Patent Department,  
174 avenue de France,  
75013 Paris,  
Francia3. **Gary MCCORT** ✓Sanofi-Aventis,  
Patent Department,  
174 avenue de France,  
75013 Paris,  
Francia5. **Pierre SAVI** ✓Sanofi-Aventis,  
Patent Department,  
174 avenue de France,  
75013 Paris,  
Francia2. **Gilbert LASSALLE** ✓Sanofi-Aventis,  
Patent Department,  
174 avenue de France,  
75013 Paris,  
Francia4. **Valérie MARTIN** ✓Sanofi-Aventis,  
Patent Department,  
174 avenue de France,  
75013 Paris,  
Francia6. **Cécile VOLLE-CHALLIER** ✓Sanofi-Aventis,  
Patent Department,  
174 avenue de France,  
75013 Paris,  
Francia

5

**PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/FR2009/051321Fecha: 6 de julio de 2009Publicación Internacional No. WO 2010/004197 A3Fecha: 14 de enero de 2010

6

**Título (54)****DERIVADOS DE PIRIDINO-PIRIDINONAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN**  
**EN TERAPÉUTICA**

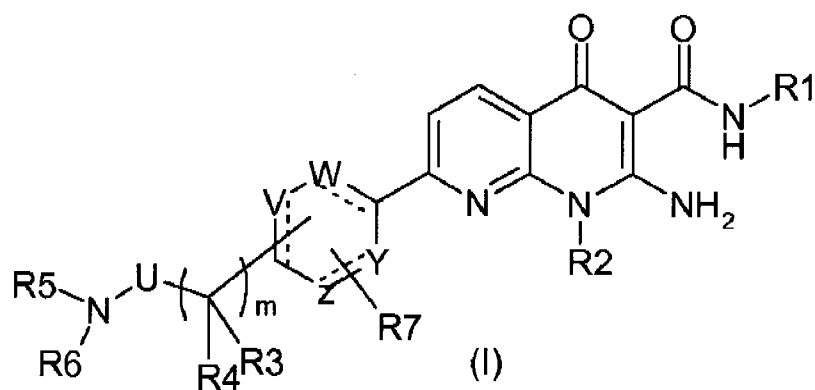
7

**Clasificación Internacional (51)** C07D 471/004

|                                     |                                                                                                                                                                                                               |                            |                                         |                                 |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|
| <b>8</b>                            | <b>Prioridad</b>                                                                                                                                                                                              | <b>(33) País de Origen</b> | <b>(32) Fecha</b>                       | <b>(31) Número de Solicitud</b> |
|                                     | SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>                                                                                                                                            | <u>FR</u>                  | <u>8 de julio de 2008</u>               | <u>0803862</u>                  |
| <b>9</b>                            | <b>Comprobante de pago No.: <u>11- 157</u></b>                                                                                                                                                                |                            | <b>Fecha: <u>3 de enero de 2011</u></b> |                                 |
|                                     | <b>Comprobante de pago No.: <u>11- 370</u></b>                                                                                                                                                                |                            | <b>Fecha: <u>3 de enero de 2011</u></b> |                                 |
|                                     | <b>Comprobante de pago No.: <u>11- 440</u></b>                                                                                                                                                                |                            | <b>Fecha: <u>3 de enero de 2011</u></b> |                                 |
| <b>10</b>                           | <b>Anexos:</b>                                                                                                                                                                                                |                            |                                         |                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.                                                                                                                             |                            |                                         |                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago por 12 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$324.000.00.                                                                                                 |                            |                                         |                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.                                                                                                       |                            |                                         |                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Poderes, si fuere el caso.                                                                                                                                                                                    |                            |                                         |                                 |
| <input type="checkbox"/>            | Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.                                                                                                                                              |                            |                                         |                                 |
| <input type="checkbox"/>            | Declaraciones.                                                                                                                                                                                                |                            |                                         |                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)                                                                                                                        |                            |                                         |                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)                                                                                                     |                            |                                         |                                 |
| <input type="checkbox"/>            | Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.                                                                                                                                                            |                            |                                         |                                 |
| <input type="checkbox"/>            | Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.                                                                                                                                                       |                            |                                         |                                 |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, copia del contrato de acceso.                                                                                                                                                                 |                            |                                         |                                 |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.                                                                         |                            |                                         |                                 |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.                                                                                                                                               |                            |                                         |                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Arte final 12x12                                                                                                                                                                                              |                            |                                         |                                 |
| <input type="checkbox"/>            | 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. |                            |                                         |                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS                                                                                                                                                                          |                            |                                         |                                 |

11

## FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luз Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/004197 A3

Descripción:

Páginas 82 en el idioma original

Páginas 78 en español

Reivindicaciones: Número (s) 22

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

# Notaría Sexta

# 6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 24

DE LA ESCRITURA NUMERO: 3870  
FECHA: 26/Julio/2010

ACTO O CONTRATO:  
PODER ESPECIAL  
OTORGANTES:  
CAVELIER ABOGADOS  
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



CERTIFICADO SC 3980-1  
PRESTACION DEL  
SERVICIO PUBLICO  
NOTARIAL  
ISO 9001:2000  
NTC-ISO 9001:2000



**AMPARO QUINTERO ARTURO**

**NOTARIA SEXTA**

**CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41**  
**Correo Electrónico: [notaria6debgta@etb.net.co](mailto:notaria6debgta@etb.net.co)**



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3.870 - - - -  
TRES MIL OCHOCIENTOS SETENTA - - - - -  
DE FECHA: JULIO VEINTISEIS (26) - - - - -  
DE DOS MIL DIEZ (2010) - - - - -  
OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL  
CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. -----

ACTO: PODER -----

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS

Nit. 860.041.367-3

APODERADOS: -----

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344

NIDIA OSORIO LOPEZ

C.C. 39.787.682

OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA

C.C. 79.524.634

EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY

C.C. 52.006.265

JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL

C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, ante mí AMPARO  
QUINTERO ARTURO - Notaria(o) Sexta(o) (6) - - - - - de este Círculo  
Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes  
términos: -----

Compareció: con minuta escrita la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor  
de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía  
No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: -----

----- ESTIPULACIONES -----

**PRIMERA:** Que obra en su calidad de Representante Legal de la sociedad  
denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35,  
Bogotá, Colombia. -----

**SEGUNDA:** Que **SANOFI-AVENTIS**, sociedad constituida y existente bajo las  
leyes de Francia, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia,  
designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad  
Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en  
la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -----

**TERCERA:** Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER  
ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **SANOFI-AVENTIS**,  
confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555,  
identificada con cédula de ciudadanía número **35.456.344** de Usaquen, **NIDIA**



**OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número **39.787.682** de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número **79.524.634** de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número **52.006.265** de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número **16.209.380** de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo 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, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, 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, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

**CUARTO:** Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

**QUINTO:** Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **28 de Mayo de 2010** por **SANOFI-**



\*01\*



\* 9 4 7 1 9 8 3 7 \*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 1 de 3

\*\*\*\*\*

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS  
N.I.T. : 860041367-3  
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO ( CUNDINAMARCA )..

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.

FECHA

NOTARIA

INSCRIPCION

842

10-V-1.977

18. BTA.

27-V-1.977-NO. 46.204

3.430

1-VII-1.980

6A. BTA.

3-IX-1.980-NO. 89.582

4.844

10-IX-1.980

6A. BTA.

8-X-1.980-NO. 91.261

432

10-II-1.983

6A. BTA.

1-III-1.983-NO. 129.337

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

26 JUL. 2010

ARTURO QUINTERO  
NOTARIA



|            |             |                 |                 |                   |         |
|------------|-------------|-----------------|-----------------|-------------------|---------|
| 000000     | 7.710       | 10-X-1.984      | 6A. BTA.        | 15-XI-1.984-NO.   | 1.559   |
| 000000     | 7.305       | 21-X-1.985      | 6A. BTA.        | 18-XI-1.985-NO.   | 1.906   |
| 000000     | 2.567       | 29-IV-1.987     | 6A. BTA.        | 7-V- 1.987-NO.    | 2.386   |
| 000000     | 4.278       | 3-VII-1.987     | 6A. BTA.        | 23-VII-1987 NO.   | 215.652 |
| 000000     | 2.657       | 25- IV-1.988    | 6A. BTA.        | 19- V -1988-NO.   | 2,740   |
| 000000     | 9.033       | 21-XII-1.990    | 6A. BTA.        | 10- I - 1991-NO.  | 3.786   |
| 000000     | 25          | 3- I -1.991     | 6A. BTA.        | 10- I - 1991-NO.  | 3.787   |
| 000000     | 1.608       | 8-III-1.991     | 6A. BTA.        | 14-III- 1991-NO.  | 3.841   |
| 000000     | 2.155       | 2-IV- 1.991     | 6A. BTA.        | 8-IV - 1991-NO.   | 3.862   |
| 000000     | 797         | 7-II -1.991     | 6A. BTA.        | 7- V -1991-NO.    | 3.882   |
| 5453       | 1.739       | 14-III-1.991    | 6A. BTA.        | 7- V -1991-NO.    | 3.881   |
| 1336       | 5.886       | 21-VIII-1.991   | 6A. BTA.        | 27-VIII-1991 NO.  | 4.019   |
|            | 8.596       | 4-XII -1.991    | 6A. BTA.        | 16-III -1992 NO.  | 4.430   |
| VIGEN      | 1.494       | 10-III -1.992   | 6A. BTA.        | 19-III -1992 NO.  | 4.436   |
| 10 D       | 4.205       | 8 -VII -1.992   | 6A. BTA.        | 15-VII -1992 NO.  | 4.554   |
|            | 8.829       | 16-XII -1.992   | 6A. BTA.        | 24-XII -1992 NO.  | 4.819   |
| OBJE       | 12          | 5-I -1.993      | 6 STAFE BTA     | 13-I -1993 NO.    | 4.850   |
| ACTA       | 4.877       | 29-VI -1.993    | 6 STAFE BTA     | 7-VII -1993 NO.   | 5.065   |
| LA         | 5.216       | 12-VII -1.993   | 6 STAFE BTA     | 16-VII -1993 NO.  | 5.077   |
| ACTA NO.71 | 2-IX- 1.993 | JUNTA DE SOCIOS | 29-IX- 1993 NO. | 5.174             |         |
|            | 2.034       | 18-IV- 1.995    | 6 STAFE BTA     | 27- IV -1995 NO.  | 5.937   |
|            | 2.227       | 25-IV-1.995     | 6 STAFE BTA     | 18-VIII-1.995 NO. | 6.092   |
| BY         | 7.594       | 12-XII-1.995    | 6 STAFE BTA     | 19- XII-1.995 NO. | 6.294   |
| ST         | 676         | 11- II-1.997    | 6 STAFE BTA     | 14- II -1.997 NO. | 6.873   |

CERTIFICA:

REFORMAS:

| E.P. NO. | FECHA      | NOTARIA | CIUDAD      | FECHA      | NO. INSC. |
|----------|------------|---------|-------------|------------|-----------|
| 0004506  | 1997/07/28 | 0006    | BOGOTA D.C. | 1997/09/02 | 00007115  |
| 0002103  | 1998/04/08 | 0006    | BOGOTA D.C. | 1998/04/21 | 00007426  |
| 0005326  | 1998/08/06 | 0006    | BOGOTA D.C. | 1998/08/13 | 00007544  |
| 0005538  | 1998/08/14 | 0006    | BOGOTA D.C. | 1998/08/27 | 00007564  |
| 0007760  | 1998/11/10 | 0006    | BOGOTA D.C. | 1998/11/12 | 00007644  |
| 0006709  | 1997/11/04 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2000/12/04 | 00008481  |
| 0003034  | 2003/05/30 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2003/06/04 | 00882729  |
| 0003786  | 2004/07/16 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2004/07/28 | 00009703  |
| 0001432  | 2005/03/18 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2005/04/07 | 00009917  |
| 0004818  | 2005/08/22 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2005/08/26 | 00010008  |
| 0005506  | 2007/07/17 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2007/07/24 | 00010841  |
| 5453     | 2009/10/19 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2009/10/21 | 00012243  |
| 1336     | 2010/03/16 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2010/03/24 | 00012506  |

CERTIFICA:

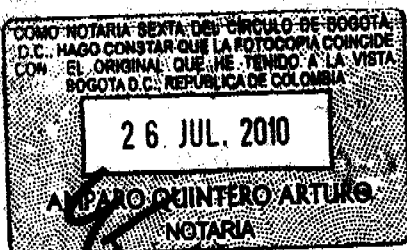
VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :  
- SOCIO CAPITALISTA (S)





\*01\*



\* 9 4 7 1 9 8 3 8 \*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 2 de 3

\*\*\*\*\*

|                                    |                        |
|------------------------------------|------------------------|
| ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO    | N.I.T. 000008001722568 |
| NO. CUOTAS: 8,800.00               | VALOR: \$8,800.00      |
| GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE | C.E. 000000000131100   |
| NO. CUOTAS: 1,200.00               | VALOR: \$1,200.00      |
| - SOCIO INDUSTRIAL (S)             |                        |
| SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA       | C.C. 000000035456344   |
| NO. CUOTAS: 0.00                   | VALOR: \$0.00          |
| CHAVARRO JORGE                     | C.C. 000000016209380   |
| NO. CUOTAS: 0.00                   | VALOR: \$0.00          |
| TOTALES                            |                        |
| NO. CUOTAS: 10,000.00              | VALOR: \$10,000.00     |

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS ( 1200 ) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO,

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

\*\* NOMBRAMIENTOS \*\*

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

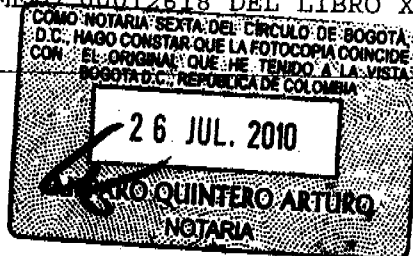
NOMBRE

IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO  
CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII,



FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE                             | IDENTIFICACION         |
|------------------------------------|------------------------|
| DIRECTORA                          |                        |
| ZAPATA GIRALDO ADRIANA             | C.C. 000000051680061   |
| REPRESENTANTE LEGAL                |                        |
| ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO    | N.I.T. 000008001722568 |
| REPRESENTANTE LEGAL                |                        |
| GALLON GIRALDO CARLOS              | C.C. 000000019066425   |
| REPRESENTANTE LEGAL                |                        |
| GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE | C.E. 000000000131100   |
| SOCIO COLECTIVO                    |                        |
| GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE | C.E. 000000000131100   |
| SOCIO COLECTIVO                    |                        |
| ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO    | N.I.T. 000008001722568 |

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE                                     | IDENTIFICACION       |
|--------------------------------------------|----------------------|
| SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO |                      |
| GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE         | C.E. 000000000131100 |

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C ) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA ( 180 ) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

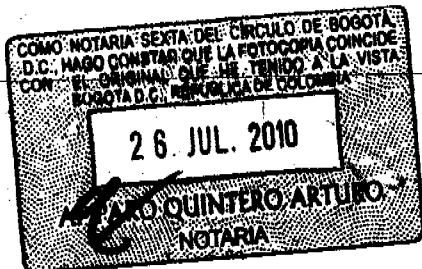
\*\* REVISOR FISCAL \*\*

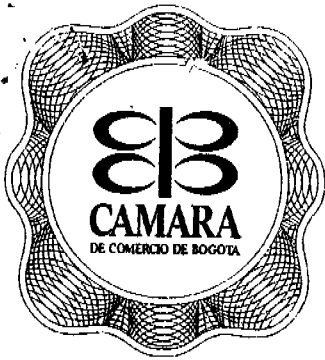
QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE                        | IDENTIFICACION       |
|-------------------------------|----------------------|
| REVISOR FISCAL                |                      |
| RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO | C.C. 000000002877024 |

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.





\*01\*



\* 9 4 7 1 9 8 3 9 \*

8

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 3 de 3

\*\*\*\*\*

\*\*\* EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE  
\*\*\* FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO \*\*\*

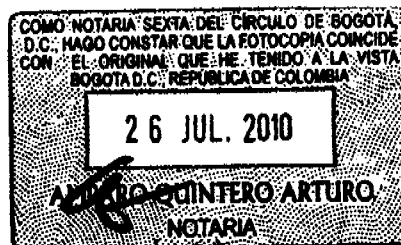
SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV, Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A [www.supersociedades.gov.co](http://www.supersociedades.gov.co) PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,  
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

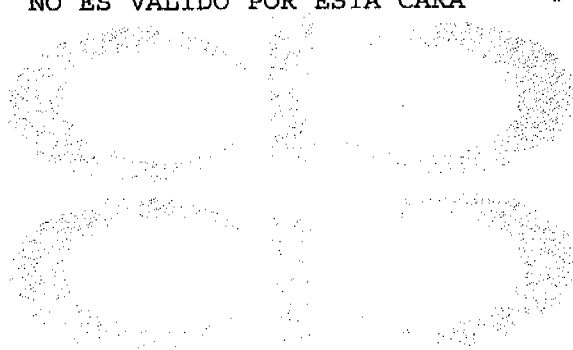
*Esteban D.*



\* \* \*

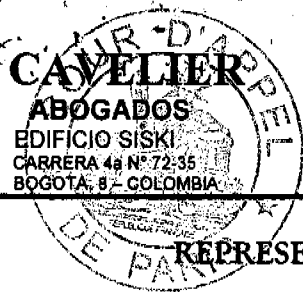
NO ES VALIDO POR ESTA CARA

\* \* \*



3

Sangu  
nyio  
60  
oco  
9



REPRESENTACION

REPRÉSENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/Je (nous) soussigné(s)

SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s)

domicilié(s) à 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

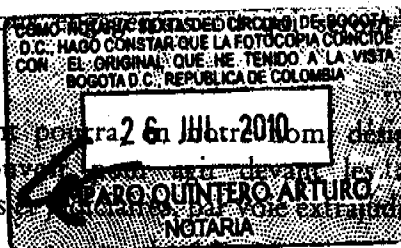
CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

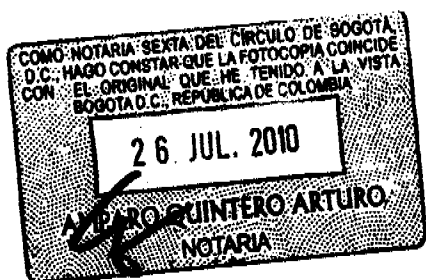
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y

Par le présent instrument, procède (procédons) à la désignation de CAVELIER ABOGADOS, une société collective constituée conformément aux lois de la République de Colombie selon l'acte No. 6233 déposé le 10 septembre 1974 au rang des minutes à l'étude de notaire six de l'arrondissement notarial de Bogota, sise à Bogota D.C., titulaire de l'immatriculation commerciale No. 00820237 et du matricule fiscal 860041367-3, sise Carrera 4 No. 72 - 35, Bogota, Colombie, comme notre représentant pour toutes les affaires de Propriété Industrielle, ayant la faculté de recevoir des notifications et de nommer les fonds des pouvoirs judiciaires ou extrajudiciaires.

CAVELIER ABOGADOS pourra également nous représenter, avec les mêmes facultés ci-dessus indiquées, devant toute entité ou toute personne, ayant ou non juridiction, toute administration ou toute autorité juridictionnelle, tout tribunal d'arbitrage, dans des affaires de nature civile, commerciale, pénale, constitutionnelle, de concurrence, de concurrence déloyale, administrative, contentieuse-administrative, de protection du consommateur, de variétés végétales, de noms de domaine, d'oppositions ou d'observations, de radiations administratives et judiciaires, de nullité, de mesures conservatoires, de concession de licences, d'actions de protection juridique des droits constitutionnels, de protection de secrets industriels, de droit réglementaire et en général pour qu'il me(nous) représente dans toutes les actions ou dans tous les procès que nous pourrions être engagés contre nous.

Le représentant pourra, en notre nom, désigner des fondés de pouvoir pour agir devant les autorités administratives et judiciales, par voie extrajudiciaire et





Si  
orden  
en el  
orden  
de la  
orden  
de la  
orden

demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

également dans des procès en notre nom, en tant que demandeurs, défendeurs, cointéressés, agents officieux, tiers, pour appel en garantie ou comme intervenants ad excludendum. Dans le cadre de cette autorisation, le représentant pourra autoriser les fondés de pouvoir qu'il désignera à transiger, concilier, admettre les faits du procès, désister, radier, recevoir, renoncer et substituer le pouvoir qui lui sera octroyé. De même, le représentant aura la faculté de révoquer le pouvoir ainsi octroyé au moment où il jugera opportun. Le représentant pourra en tout cas ratifier les actes d'agents officieux.

Dado y firmado hoy/Fait et signé  
aujourd'hui le  
en/à Paris

28 Mai 2010

por/par

Firma/Signature

Josiane MERLIER

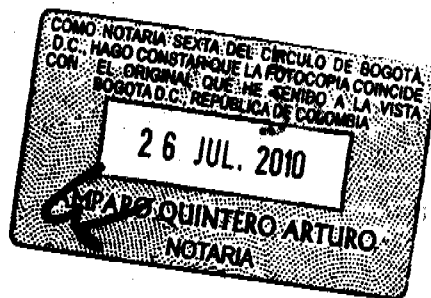
Directeur, Administration Brevets

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**

Notaire à Paris, certifie matériellement  
la signature de **Mme Josiane MERLIER**.

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<sup>e</sup> POHHERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

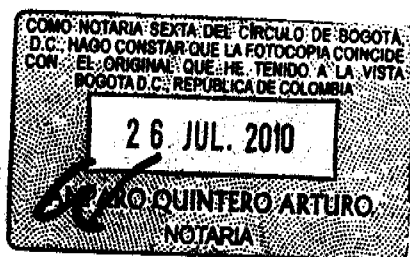
6. le 08 JUN 2010

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

8. sous n° 40356

9. Sceau : Jean MARTIN  
.....Avocat général

"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"



11

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES; LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPT. DE 1972.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN OTORGADO POR **SANOFI-AVENTIS**, DOMICILIADA EN 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, FRANCE, A **CAVELIER ABOGADOS**

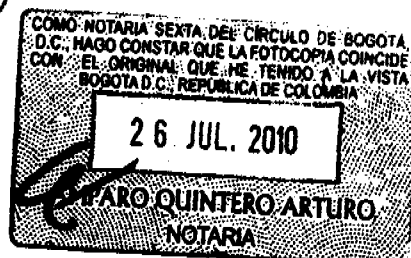
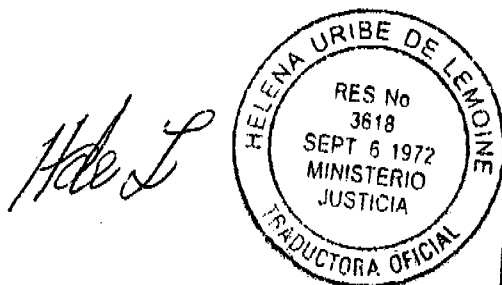
DADO Y FIRMADO EL 28 DE MAYO DE 2010 /

POR: **JOSIANE MERLIER**, DIRECTOR ADMINISTRACIÓN DE PATENTES

EL SUSCRITO ABOGADO **HERVE POMMERY**, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA MATERIALMENTE LA FIRMA DE LA SEÑORA **JOSIANE MERLIER**, PUESTA EN EL PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACIÓN NO CONLLEVA NINGUNA VERIFICACIÓN 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.



EL ESPACIO

EN

BLANCO

12

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

## APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961 /

1. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

### EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

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

### CERTIFICADO

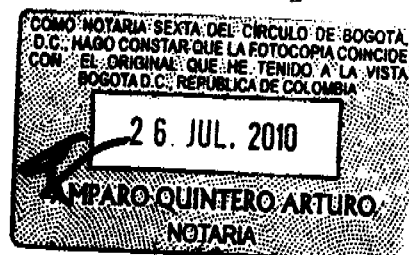
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: 40356
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

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*

HELENA URIBE DE LEMOINE

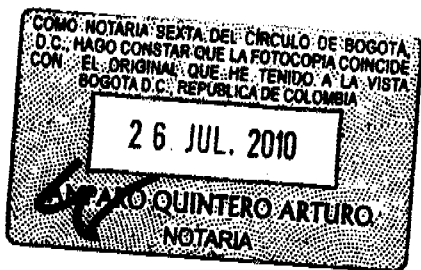


MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

2000 JUL 27 P 1:00

JEFE DE LEGACIONES  
BOGOTA D.C.

025547  
Helena Uribe  
COPIA FIDELITADA EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENA  
AS FUNCIONES INDICADAS



00013



**ATTESTATION NOTARIEE**

Je soussigné, Maître Hervé POMMERY,  
notaire :

**CERTIFIE :**

Que la signature qui précède de  
**Mme Josiane MERLIER** est  
authentique

Que la signataire exerce actuellement la  
fonction de

**Directeur, Administration Brevets**

de la société

**SANOFI AVENTIS**

Société légalement constituée et existant  
selon les lois de France

Domiciliée à

**174 Avenue de France  
75013 PARIS, (France)**

Et que la signataire est dûment autorisée à  
concéder le présent document.

Fait et signé à **PARIS**

Le **7 juin 2010**

Signature : **Hervé POMMERY**  
NOTAIRE

**CERTIFICACIÓN NOTARIAL**

El infrascrito, Maître Hervé POMMERY,  
Notario :

**CERTIFICA :**

Que la Firma que antecede de  
**Sra. Josiane MERLIER** es auténtica

Que el signatario desempeña actualmente  
el cargo de

**Directeur, Administration Brevets**

de la compañía

**SANOFI AVENTIS**

Sociedad que actualmente existe y está  
organizada de acuerdo a las leyes de  
**FRANCIA**

Que la dirección de dicha compañía es

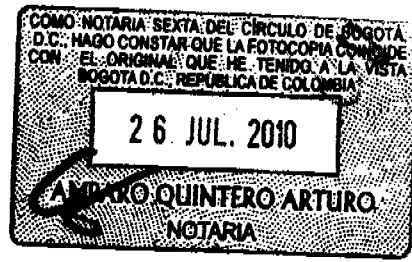
**174 Avenue de France  
75013 PARIS, (Francia)**

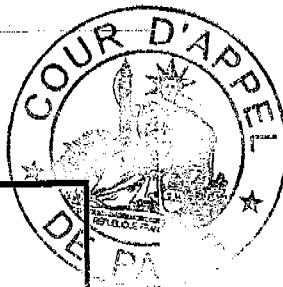
Y que el signatario tiene facultad para  
otorgar este documento.

Dado y firmado en **PARIS**

El **07 junio de 2010**

Firma : **Hervé POMMERY**  
NOTAIRE





## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. M<sup>r</sup> POHMER

3. agissant en qualité de. Notaire

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

Attesté

5. à Paris 08 JUIN 2010

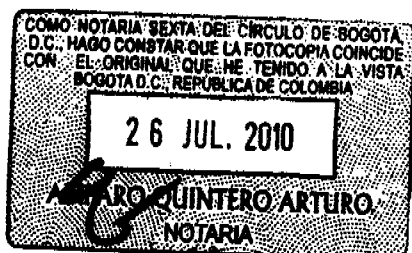
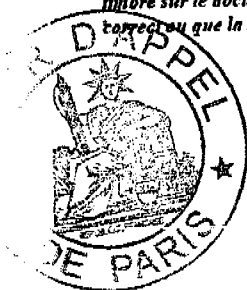
6. le.....

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

8. sous n° 40355 [Signature]

9. Sceau : Jean MARTIN  
AVOCAT GÉNÉRAL

"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"



**AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)**

EL INFRASCRITO ABOGADO HERVE POMMERY, NOTARIO:, CERTIFICA QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE DE LA SEÑORA JOSIANE MERLIER ES AUTENTICA; QUE EL SIGNATARIO DESEMPEÑA ACTUALMENTE EL CARGO DE **DIRECTOR, ADMINISTRACIÓN DE PATENTES**, DE LA SOCIEDAD **SANOFI AVENTIS**, SOCIEDAD QUE ACTUALMENTE EXISTE Y ESTA ORGANIZADA DE ACUERDO A LAS LEYES DE FRANCIA, QUE LA DIRECCION DE DICHA COMPAÑÍA ES 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, (FRANCIA) Y QUE EL SIGNATARIO TIENE FACULTAD PARA OTORGAR ESTE DOCUMENTO.

DADO Y FIRMADO: EN PARIS EL 7 DE JUNIO DE 2010

FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS

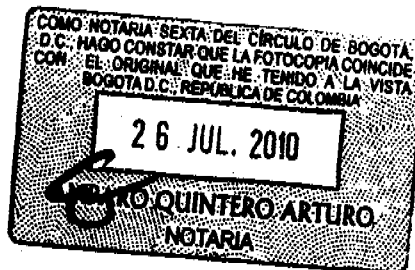
HAY SELLO DEL NOTARIO

-----

*Heve*



3



ESPACIO

EN

BLANCO

4

15

## APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

2. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

### EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

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

### CERTIFICADO

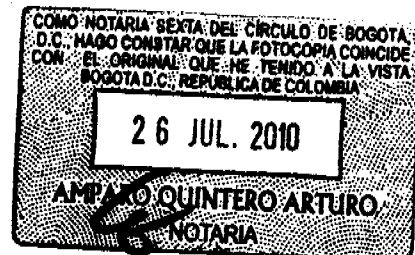
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: 40355
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

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*

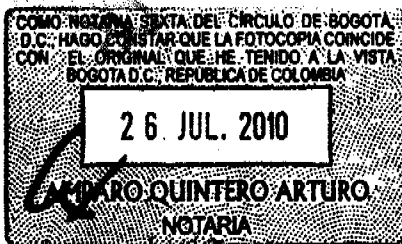
HELENA URIBE DE LEMOINE



MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 26 P 1:00

JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.



025549  
Helena Uribe  
Cuya firma aparece en el  
DOCUMENTO DESDEHENA  
ASFUNCIONESINDICADAS



AVENTIS, documento que está debidamente legalizado. --  
Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**  
domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de  
su firma y manifestó que está conforme con el contenido  
de esta escritura pública. -----

----- **HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO** -----

**OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN.** Leído, el presente instrumento público por  
el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita  
Notaria quien en esta forma lo autoriza. -----

**DERECHOS NOTARIALES:** \$ 42.860.00 -----

**IVA:** \$ 14.732.00 -----

**RECAUDO SUPERINTENDENCIA:** \$3.570.00 -----

**RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO:** \$3.570.00 -----

**RESOLUCIÓN 10301 DE DICIEMBRE 17 DE 2009** -----

**PAPEL NOTARIAL:** El presente instrumento público se extendió y firmó en las  
hojas de papel notarial números: 7-700044-126454 7-700044-125990

**EN BLANCO... EN BLANCO**

  
**ADRIANA ZAPATA GIRALDO**

C.C. 51680061

TEL. 2110348

Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**



**AMPARO QUINTERO**  
**NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.**

T. CAVELIER.Angelica.PE



ES FIEL Y 24AVA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMER10 3870 DE FECHA 26 DE JULIO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO EN 12 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES , LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 03 DE ENERO DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



AMPARO QUINTANA ARTURO  
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

AS

UL

CO

PO

XO

BO

CA

LA

DE

BO

GO

GO

GO

GO

GO

GO

GO

GO

GO

GO

GO

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2010/004197 A3**

(43) Date de la publication internationale  
14 janvier 2010 (14.01.2010)

PCT

(51) Classification internationale des brevets :  
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/4375 (2006.01)

(74) Mandataire : MERLIER, Josiane; c/o sanofi-aventis,  
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013  
Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2009/051321

(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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,  
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :  
6 juillet 2009 (06.07.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0803862 8 juillet 2008 (08.07.2008) 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) :  
BELLEVERGUE, Patrice [FR/FR]; c/o sanofi-aventis,  
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013  
Paris (FR). LASSALLE, Gilbert [FR/FR]; c/o sanofi-  
aventis, Département Brevets, 174 avenue de France,  
F-75013 Paris (FR). MCCORT, Gary [US/FR]; c/o  
sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de  
France, F-75013 Paris (FR). MARTIN, Valérie [FR/FR];  
c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de  
France, F-75013 Paris (FR). SAVI, Pierre [FR/FR]; c/o  
sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de  
France, F-75013 Paris (FR). VOLLE-CHALLIER,  
Cécile [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets,  
174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasienn (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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,  
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

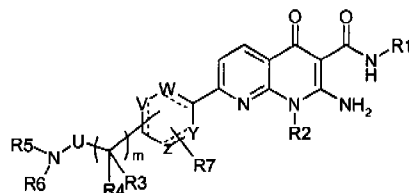
- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues (règle 48.2.h))

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale :

11 mars 2010

(54) Title : PYRIDINO-PYRIDINONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE PYRIDINO-PYRIDINONES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN  
THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract : The invention relates to pyridino-pyridinone derivatives, having the general formula (I): where R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, V, W, Y, Z, and m are as defined in the description. The invention also relates to the preparation method and to the therapeutic use thereof.

(57) Abrégé : L'invention concerne les dérivés de pyridino-pyridinones, de formule générale (I): dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, V, W, Y, Z, m sont tels que définis dans la description. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2010/004197 A3

18



**Abstract**

PCT

(74) **Mandataire : MERLIER, Josiane;** c/o sanofi-aventis, Département 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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, 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, SL, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, 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 (règle 48.2.g))

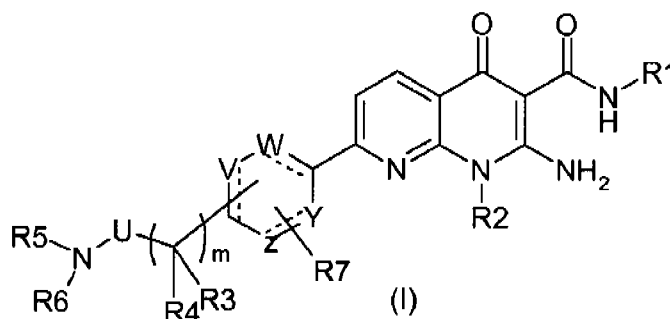
(71) **Déposant** (pour tous les États désignés sauf US) : **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

**(72) Inventeurs; et**

(75) **Investisseurs/Déposants** (*pour US seulement*) : **BELLEVERGUE, Patrice** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **LASSALLE, Gilbert** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MCCORT, Gary** [US/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MARTIN, Valérie** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **SAVL, Pierre** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

**(54) Title :** PYRIDINO-PYRIDINONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTIC USE THEREOF

**(54) Titre : DERIVES DE PYRIDINO-PYRIDINONES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE**



**(57) Abstract :** The invention relates to pyridino-pyridinone derivatives, having the general formula (I): where R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, V, W, Y, Z, and m are as defined in the description. The invention also relates to the preparation method and to the therapeutic use thereof.

**(57) Abrégé :** L'invention concerne les dérivés de pyridino-pyridinones, de formule générale (I): dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, V, W, Y, Z, m sont tels que définis dans la description. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

**WO 2010/004197 A2**

19

- 1 -

## DÉRIVÉS DE PYRIDINO-PYRIDINONES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés de pyridino-pyridinones substitués en position 7 par un aryle ou hétéroaryle lui-même substitué de manière optimum par un motif de type  $-[C(R3)(R4)]_m-U-N(R5)(R6)$ , à leur préparation et à leur application en thérapeutique en tant qu'inhibiteurs de l'activité kinase des récepteurs aux ligands PDGFs (Platelet derived growth factors) et éventuellement des récepteurs au ligand FLT3 (fms-like tyrosine kinase receptor).

10

Les récepteurs FLT3 et PDGF-R sont des membres de classe III de la famille des récepteurs à tyrosine kinases (RTK), dont font également partie le récepteur du Stem cell factor (c-kit) et du M-CSF (c-fms). Ils sont caractérisés par un domaine extracellulaire composé de 5 domaines immunoglobuline-like contenant la région de liaison au ligand, un domaine transmembranaire, et une partie intracellulaire composée d'un domaine juxtamembranaire, d'un domaine kinase séparé en deux par un domaine insert (split domain) (Ullrich & Schlessinger, 1990).

La fixation des ligands sur les RTK induit la dimérisation des récepteurs, l'activation de leur partie tyrosine kinase qui conduit à la transphosphorylation des résidus tyrosine (Weiss & Schlessinger, 1998). Ces résidus phosphorylés servent ainsi de point d'ancrage aux protéines intracellulaires de la signalisation qui *in fine* provoquent différentes réponses cellulaires : la maintenance, la division, la prolifération, la différenciation, ou bien encore la migration cellulaire. (Claesson-Welsh, 1994).

Le gène codant pour FLT3 est situé sur le chromosome 13q12 (Rosnet et al, 1992) et code pour la protéine FLT3 (antigène CD135) exprimée spécifiquement par les cellules hématopoïétiques et plus particulièrement les cellules immatures comme les cellules souches hématopoïétiques et les progéniteurs multipotents myéloïdes et lymphoïdes et son expression disparaît au cours de la différenciation hématopoïétique. Son ligand, le FLT3 Ligand induit la dimérisation du récepteur, suivi de l'autophosphorylation de la partie intracellulaire du récepteur qui conduit à l'activation de la cascade de signalisation. Les effets de l'activation du récepteur par

- 2 -

son ligand sont la survie et l'expansion des progéniteurs multipotents.

Deux isoformes de récepteurs aux PDGFs ont été mis en évidence, la chaîne PDGF-Ralpha et la chaîne PDGF-Rbeta, qui suite à la fixation de leurs ligands s'homo- ou s'hétérodimérisent et induisent la signalisation intracellulaire. Les récepteurs aux  
5 PDGF sont essentiellement exprimés par les cellules d'origine mésenchymateuse et sont notamment retrouvés sur les fibroblastes, les cellules musculaires lisses, les péricytes et les cellules gliales (Ross et coll.1986, Heldin, 1992).

Le « Platelet Derived Growth Factor », PDGF, protéine de poids moléculaire d'environ 30.000 daltons, est sécrété essentiellement par les plaquettes,  
10 accessoirement par l'endothélium, les muscles lisses vasculaires et les monocytes. Il est formé de deux chaînes polypeptidiques reliées entre elles par des ponts disulfures formant soit des homodimères, soit des hétérodimères. Quatre gènes (7p22, 22q13, 4q31 et 11q22) ont été décrits comme codant pour 4 différentes chaînes polypeptiques (A, B C et D), qui une fois dimérisées donnent cinq ligands  
15 biologiquement actifs PDGF-AA, BB, CC, DD et AB (pour revue, Yu et al, 2003). Une spécificité de liaison existe, dont notamment le PDGF-AA pour l'isoforme alpha du récepteur, le PDGF-D pour la forme BB, et le PDGF-C pour la forme alpha et alpha/beta. Les PDGFs ligands sont de puissants mitogènes, mais sont également impliqués dans les phénomènes de migration, survie, apoptose et transformation  
20 cellulaire.

Les inhibiteurs de la fonction de PDGF-R alpha, beta et FLT3 interviennent dans différents domaines thérapeutiques. Parmi les phénomènes physiopathologiques où ces récepteurs peuvent être impliqués on retrouve, les cancers liquides ou  
25 leucémies, les cancers solides avec ou sans métastases ciblant les cellules tumorales et/ou les cellules de l'environnement tumoral (vasculaires, fibroblastiques), les fibroses et les maladies vasculaires :

#### **A. Cancer liquides**

30 Les leucémies sont de différents types et touchent soit le compartiment myéloïde soit le compartiment lymphoïde.

L'expression de FLT3 dans les cellules leucémiques issues de leucémies aigues

- 3 -

myéloïdes (LAM) est de l'ordre de 100% des cas, et FLT3 contribue ainsi à stimuler la survie et la prolifération des cellules leucémiques (Carow et al, 1996 ; Drexler et al, 1996, Stacchini et al, 1996).

De plus, FLT3 est le siège de mutations activatrices dans 22 à 30% des LAM adultes et 11 % de l'enfant. Il s'agit le plus fréquemment de duplications en tandem (ITD) dans la région transmembranaire du récepteur (plus particulièrement les exons 14 et 15). Ces mutations conservent le cadre de lecture et leur taille peuvent varier entre 18 et 111 paires de bases. Plus rarement dans environ 7% des LAM, une mutation ponctuelle sur le résidu D835 situé dans le domaine kinase est retrouvée. Dans la majorité des cas, les formes FLT3 ITD ont un plus grand risque de rechute et sont des marqueurs de pronostic de survie faible. Ces deux types de mutations conduisent à une activité constitutive du domaine kinase indépendante de la stimulation par le ligand et ont été montrées comme transformant les cellules hématopoïétiques *in vitro* et *in vivo* (Mizuki et al, 2000; Tse et al ; 2000). De façon élégante, Kelly et coll. (2002), ont montré dans un modèle de reconstitution de moelle osseuse chez la souris que FLT3 ITD provoquait un syndrome myéloprolifératif.

L'intérêt d'utiliser des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase a été reporté à la fois *in vitro* et *in vivo* par plusieurs équipes, et récemment dans le modèle de reconstitution de moelle osseuse FLT3 ITD, un tel inhibiteur a été montré comme capable d'induire la régression de la tumeur et d'augmenter la survie des animaux (Ofarrel, 2003).

De plus, des données récentes mettent en évidence l'intérêt de combiner de tels inhibiteurs avec des cytotoxiques tel que la daunorubicine (Levis et al, 2004).

De façon intéressante, les cellules blastiques de type LAM peuvent également surexprimer d'autres récepteurs à activité kinase comme c-kit ou bien encore PDGF-R.

#### Les syndromes myéloprolifératifs/dysplasiques

De façon assez fréquente, des anomalies cytogénétiques suite à des translocations chromosomiques ont été reportées dans les syndromes myéloprolifératifs. Ces réarrangements génèrent des protéines de fusion à activité tyrosine kinase

- 4 -

dérégulées impliquées dans la prolifération des cellules myéloïdes blastiques.

-protéines de fusion à activité kinase PDGF-R beta

Les protéines de fusion à activité kinase PDGF-R beta sont constituées de la partie  
5 intracellulaire de PDGF-R-beta et d'autre part d'un domaine N-ter d'une autre  
protéine (en général un facteur de transcription). Ont été reportés notamment dans  
les leucémies myélomonocytaire chronique (LMMC) : Rab5/PDGF-Rbeta, H4-PDGF-  
Rbeta, HIP1-PDGF-RB ou bien encore Tel/PDGF-R beta. Cette dernière est la plus  
représentée. Elle est issue de la translocation t(5;12)(q31;p12) et code pour une  
10 protéine de fusion constituée de la partie N-terminale du facteur de transcription Tel  
et de la partie C-terminal de PDGF-Rbeta. Un domaine d'oligomérisation présent  
dans la partie Tel, conduit à une forme dimérisée de la protéine de fusion et à  
l'activité constitutive du domaine kinase. Cette protéine a été montrée *in vitro* comme  
capable de transformer des cellules hématopoïétiques à plusieurs reprises et  
15 notamment de façon détaillée dans l'article de M. Carrol et coll. (PNAS, 1996, 93,  
14845-14850). *In vivo*, cette protéine de fusion conduit à un syndrome  
d'hyperprolifération des cellules myéloïdes (Ritchie et coll., 1999).

De plus, chez l'animal comme en clinique chez l'homme, il a été montré que des  
inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase inhibent la prolifération des cellules blastiques  
20 et permettent d'enrayer le processus de leucémogénèse.

-protéines de fusion à activité kinase PDGF-R alpha

Deux protéines de fusion impliquant PDGF-R alpha ont été reportées: bcr-PDGF-  
Ralpha présente dans une leucémie myéloïde chronique (CML) atypique et FIP1L1-  
25 PDGF-Ralpha retrouvée dans une sous-population de leucémies, les LEC  
« leucémies à éosinophiles », provenant d'un syndrome d'hyper-éosinophilie (Griffin  
et coll. 2003). Cette protéine de fusion porte une activité constitutive du domaine  
kinase de PDGF-R alpha et est responsable de la prolifération anarchique de ces  
cellules.

30 Des inhibiteurs de l'activité kinase de PDGF-R alpha ont montré l'efficacité sur  
la prolifération de cellules FIP1L1-PDGF-R alpha positives et récemment un composé  
inhibiteur a reçu l'indication pour les HES/CEL.

- 5 -

Ainsi, inhiber l'activité kinase de PDGF-R alpha et beta et l'activité FLT3wt et FLT3ITD comme le font les composés de l'invention, s'avèrent d'intérêt thérapeutique pour les LAM.

5

Outre les LAM et les syndromes myéloprolifératifs, d'autres leucémies peuvent être intéressantes à cibler avec de tels inhibiteurs dont les B-LAL et les T-LAL (leucémies aiguës lymphoïdes-B ou lymphoïdes-T), où FLT3 est également exprimé. De plus, de par l'expression normale de FLT3 sur les cellules souches hématopoïétiques et la  
10 mise en évidence de son expression sur les cellules souches leucémiques, des inhibiteurs de l'activité kinase de FLT3 pourraient s'avérer d'intérêt dans toutes les leucémies (dont les CML) où le rôle des cellules souches leucémiques dans la récurrence où la résistance est impliquée.

## 15 B. Cancers solides

Des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase des récepteurs PDGF-R alpha et beta peuvent être d'intérêt pour les cancers solides soit en ciblant directement la cellule tumorale qui par autocrinie ou paracrinie est sensible à l'activité d'inhibiteur TK de  
20 PDGF-R, soit en ciblant les cellules de l'environnement en déstabilisant le réseau pour favoriser l'association avec d'autres agents thérapeutiques.

### -Exemples de cancers solides dont la cible est la cellule tumorale

#### 25 \* Cancer des tissus mous : le sarcome d'Ewing

Le sarcome d'Ewing est une forme de cancer des os qui touche principalement les enfants et les jeunes adultes (la moyenne d'âge est de 13 ans). Il concerne 10% des tumeurs osseuses primaires et le risque de métastases est important. C'est une tumeur rare touchant 2 à 3 personnes par million d'habitants par an. Les cellules  
30 tumorales sont caractérisées par une translocation chromosomique t(11;22) codant pour la protéine de fusion EWS/FLI1.

Les cellules responsables sont celles du mésenchyme, qui expriment le récepteur

24

- 6 -

PDGF-R-beta qui induit la motilité et la croissance des cellules de sarcome d'Ewing sous stimulation par le PDGF-BB (Üren et al, 2003). De plus, Zwerner and May (2001) ont montré l'expression de PDGF-C par les cellules de sarcome d'Ewing.

Ces mêmes cellules expriment également le récepteur RTK c-kit et il a été montré  
5 qu'un inhibiteur de l'activité kinase de PDGF-R et c-kit est capable d'inhiber la croissance tumorale de lignées de sarcome d'Ewing dans un modèle de xénogreffe chez la souris (Merchant et coll., 2002).

\* *Tumeur du tissu conjonctif (GIST, dermatofibrosarcome)*

10 - les GISTs (tumeurs stromales gastro-intestinales)

Le groupe de Fletcher (2004) s'est intéressé aux 15 % des GIST chez qui KIT n'est ni muté ni surexprimé (KIT-wt). Ces auteurs ont observé une forte surexpression du récepteur PDGF-R alpha. Cette situation est retrouvée dans environ un tiers de ces GIST KIT-wt. Quant aux mutations de PDGFRA, les auteurs en observent (35 %)  
15 dans les cas où KIT est normal. Les PDGFRA mutées ont une activité tyrosine kinase élevée et constitutives et touchent l'acide aspartique en position 842. De la même façon que pour les Sarcomes d'Ewing, deux inhibiteurs de l'activité kinase de c-kit et PDGF-R ont montré leur efficacité *in vitro* et *in vivo* sur la prolifération des cellules PDGF-Ralpha muté (Le Tourneau et coll. 2007; Corless et coll., 2005).

20 - les dermatofibrosarcomes (de Darier et Ferrand ou protuberans ou DFSP)

Le dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand (ou DFSP) est une tumeur dermique à cellules fusiformes de malignité intermédiaire caractérisée par une évolution lente avec un risque majeur de récurrence en cas d'exérèse insuffisante. Une anomalie  
25 génétique présente dans 95% des cas a été découverte en 1990, avec la mise en évidence notamment de la translocation des chromosomes 17 et 22 t(17-22)(q22; q13) qui aboutit à la fusion des gènes COL1A1 et PDGF B et la grande quantité de PDGFB surexprime son récepteur tyrosine kinase, le PDGFR. Inhiber l'activité kinase de PDGF-R est une thérapie prometteuse puisque *in vitro*, cela conduit à l'inhibition  
30 de la prolifération et l'apoptose des cellules tumorales et *in vivo* cela permet la réduction de la croissance tumorale dans des modèles de greffe de tumeurs chez la souris immunodéficientes (Sjöblom T et coll., 2001). De plus, des études cliniques ont

25

- 7 -

montré l'efficacité (rémission complète ou totale) d'une telle molécule dans les DFSP (pour revue voir Mc Arthur, 2007).

*\* Gliomes et Glioblastomes :*

- 5 Le glioblastome est la tumeur de cerveau la plus répandue et la plus agressive avec une survie médiane autour de 1 an. PDGFs et ses récepteurs (alpha et beta) sont fréquemment exprimés dans les gliomes. La possibilité existe qu'une boucle autocrine/paracrine puisse contribuer à la pathogénicité de ces tumeurs. Le récepteur PDGF-R-alpha est exprimé préférentiellement dans les cellules de la tumeur, alors
- 10 que le récepteur PDGF-beta est exprimé préférentiellement dans les cellules endothéliales vasculaires de la tumeur. Bloquer l'activité kinase du PDGF-R a montré son efficacité 1) *in vitro* par la diminution du nombre de colonies en soft agar et l'inhibition de la prolifération de lignées cellulaires 2) sur la réduction de la croissance tumorale dans des modèles de greffe chez la souris nude 3) en
- 15 association avec l'irradiation dans des modèles de greffe intracrâniale de cellules de lignées de glioblastomes (Oerbel et al, 2006; Geng et coll., 2005, Strawn et coll., 1994 Chin et al, 1997).

Ainsi, les composés de l'invention sont d'intérêt pour les sarcomes d'Ewing,

20 les GIST, les dermatofibrosarcomes mais aussi les tumeurs desmoides, les hémangiomes et autres fibrosarcomes pour lesquelles des données d'expression du PDGF-R existent.

**C. Cibler PDGF-R dans l'environnement tumoral**

25 Angiogenèse

Les cellules de l'environnement de la tumeur font partie intégrante du développement du cancer que ce soit dans le cas d'une tumeur primaire ou secondaire (métastases). Parmi les cellules de l'environnement qui expriment PDGF-R et pour lesquelles le rôle de ce récepteur a été mis en évidence, on retrouve les cellules murales des

30 vaisseaux c'est à dire les péricytes et les cellules musculaires lisses mais aussi les fibroblastes activés.

L'angiogenèse est un processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires à

26

- 8 -

partir de vaisseaux préexistants ou par mobilisation et différenciation de cellules de la moelle osseuse. Ainsi, à la fois une prolifération incontrôlée des cellules endothéliales et une mobilisation d'angioblastes à partir de la moelle osseuse sont observées dans les processus de néovascularisation des tumeurs. Il a été montré *in vitro* et *in vivo* que plusieurs facteurs de croissance stimulent la prolifération endothéliale comme le VEGF et les FGF. Outre ces mécanismes, il a été également mis en évidence que les cellules murales comme les péricytes et les cellules musculaires lisses participent à la stabilisation des vaisseaux néoformés. L'invalidation de PDGF-R beta cause un déficit des péricytes chez la souris et conduit à la mort des animaux en fin de gestation due à des micro-hémorragies et des œdèmes (Hellström et al, 1999, Hellström et al, 2001). Dans une élégante étude de transplantation, l'expression de PDGF-R-beta par les péricytes a été montrée nécessaire pour leur recrutement au niveau des vaisseaux tumoraux via la rétention de PDGF-B par les cellules endothéliales mais aussi par le PDGF-B sécrété par les cellules tumorales (Abramsson et al, 2003). Dans le modèle transgénique Rip1Tag2 de tumeur pancréatique, Song et coll. ont également montré l'expression de PDGF-R beta sur les progéniteurs périvasculaires dans la moelle issus de la moelle osseuse, progéniteurs qui se différencient en péricytes matures autour de la tumeur. L'intérêt de bloquer l'activité de PDGF-R sur les péricytes tumoraux a été démontré par l'utilisation d'inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de PDGF-R dans des modèles animaux (modèle transgénique de tumeur du pancréas et implantation de tumeur de glioma), et l'effet sur la croissance tumorale s'avère profond en association avec un inhibiteur de l'activité kinase de VEGF-R (Bergers et coll., 2003). Des données de la littérature (Cao et al, 2002, Fons et coll., 2004) ont mis en évidence l'intervention de PDGF-R alpha et du PDGF-C en angiogénèse et dans la différenciation des progéniteurs endothéliaux vers les cellules de type péricytes et cellules musculaires lisses.

### 30 Fibroblastes activés

PDGF-R est abondant dans le stroma tumoral et est retrouvé sur les fibroblastes activés (myofibroblastes). Il a été montré dans deux études que l'association

25

- 9 -

d'inhibiteurs ou antagonistes de PDGF-R avec des agents cytotoxiques conduit à une diminution de la microdensité des vaisseaux des cancers de l'ovaire (Apte et coll.2004) et des cancers du pancréas (Hwang et coll., 2003). PDGF-R beta régule la pression du tissu interstitiel de la tumeur (Heuchel et coll.,1999) et la co-  
5 administration des inhibiteurs de PDGF-R et des agents de chimiothérapie améliore leur délivrance dans les cellules tumorales en diminuant la pression intra-tumorale (Griffon-Etienne, 1999). Enfin dans un modèle murin, l'administration d'un inhibiteur de l'activité kinase de PDGF-R améliore la consommation d'agents de chimiothérapie par la tumeur et ainsi augmente leur efficacité (Griffon-Etienne, 1999; Pietras et coll.,  
10 2002 ; Pietras et coll., 2003). Ces effets sont certainement l'effet des TAF (tumor associated fibroblast), encore appelés CAF (carcinoma associated fibroblastes), fibroblastes activés présents autour de la tumeur qui expriment PDGF-R, comme l'illustrent les travaux récents de Hwang et coll. (2008), Kain et al (2008), Pietras et al (2008) dans des modèles vivo de cancer pancréatique et de cancérogénèse cervical.  
15 La stimulation par le PDGF ligand produit par les cellules tumorales stimule les fibroblastes qui produisent la matrice extracellulaire et ainsi augmentent la tension interstitielle. Aussi, diminuer cette tension peut faciliter la délivrance des drogues au sein de la tumeur et ainsi augmenter leur efficacité. Les fibroblastes activés présents dans le stroma tumoral représentent donc une nouvelle cible thérapeutique en  
20 oncologie (pour revue voir Bouzin & Feron, 2007).

#### Métastases

Plusieurs travaux indiquent que le couple PDGF-R et PDGF-ligand est impliqué dans le développement des métastases, certainement par leur action sur l'angiogénèse et la metastatisation par la circulation sanguine, mais aussi par un effet direct sur la  
25 lymphangiogénèse et donc les métastases disséminées par les vaisseaux lymphatiques. Une revue documente notamment le rôle direct du PDGF-BB dans la lymphangiogénèse et les métastases lymphatiques (Cao et coll., 2005). Mais la majorité des travaux impliquent l'expression de PDGF-R dans l'environnement des métastases qui favorisent la prise et le développement des tumeurs secondaires.  
30 L'exemple le plus fréquemment rapporté est le développement des métastases osseuses.

*\* Exemple du cancer de la prostate :*

28

- 10 -

L'os est fréquemment le siège de métastases. 85 à 100% des patients qui meurent de cancer de prostate ont des métastases osseuses. La chimiothérapie améliore la survie sans progression et la survie globale cependant en raison de l'extrême hétérogénéité des métastases osseuses chez un même patient, la chimiothérapie n'est pas curatrice. Il a été montré en utilisant un modèle de souris immunodéficientes que PDGF-BB joue un rôle important dans le développement des métastases osseuses ostéoblastiques *in vivo* (Yu et coll., 2003). Le PDGF-DD, quant à lui, accélère la croissance des cellules tumorales prostatiques et augmente leur interaction avec les cellules du stroma. L'expression du récepteur PDGF alpha et beta a été mis en évidence respectivement dans 62 et 75% des cancers de prostate. De plus, une étude immunohistochimique a montré que la tumeur prostatique et ses métastases exprimaient PDGF-R (Hwang et coll., 2003). Kim et coll. (2003) ont montré que PDGF-R est exprimé sur les métastases osseuses et les cellules endothéliales vasculaires dépendantes des métastases. Un inhibiteur de tyrosine kinase de PDGF R associé à un agent cytotoxique, réduit substantiellement les métastases osseuses du cancer de la prostate dans un modèle murin (Uehara et coll., 2003). De plus, cette même association conduit à l'apoptose des cellules tumorales, des cellules vasculaires endothéliales et l'inhibition de la croissance des cellules tumorales dans l'os. Le blocage de ces récepteurs et de leurs voies de signalisation dans l'os constitue une approche thérapeutique nouvelle (Hwang et coll. 2003 ; Uehara et coll., 2003). Chez l'homme, des essais cliniques ont montré le gain que présente l'association d'inhibiteur de PDGF-R et de cytotoxique chez des patients atteints de cancers de prostate hormonorésistants avec des métastases osseuses. Une diminution du marqueur (antigène prostatique spécifique) PSA > 50% a été en effet observée chez 38% des patients. La durée moyenne de la réponse du PSA était de 8 mois et la durée de la survie sans progression était de 11 mois. Au vu des ces différents travaux, il apparaît que les composés de l'invention sont d'intérêt pour le traitement des cancers solides par leur effet sur les cellules de l'environnement et ce en association avec d'autres agents thérapeutiques comme des cytotoxiques ou des inhibiteurs de l'angiogénèse.

#### D. Fibroses

Les fibroses sont souvent la cause d'un événement primaire comme un cancer, le traitement par la radiothérapie, les hépatites, l'alcoolémie. L'implication de PDGF est clairement démontrée dans la fibrose pulmonaire (incluant asbestose), rénale (glomérulonéphrite), médullaire (souvent associé aux leucémies à mégacaryocytes),

5 induite par la radiothérapie ainsi que la fibrose hépatique et pancréatique (liée à l'alcoolémie ou à des hépatites) (pour revue voir JC Bonner, 2004). Une surexpression de PDGF a été notamment clairement montrée et des résultats dans des modèles *vivo* avec des inhibiteurs de l'activité TK de PDGF-R ont été également rapportés. Parmi ces études, celle de Einter et coll. (2002) a montré que le PDGF-

10 CC est un puissant inducteur de fibrose rénale. Les auteurs ont testé l'efficacité d'un anticorps neutralisant dans un modèle de ligature urétrale unilatérale, où la fibrose se développe particulièrement rapidement. Ils ont observé un effet antifibrosant très marqué avec une réduction de l'accumulation de myofibroblastes, une réduction de l'accumulation de matrice extracellulaire et une réduction des dépôts de collagène IV.

15 Une autre étude conduite dans un modèle de fibrose pulmonaire induite par la Bléomycine chez la souris a montré l'efficacité d'un inhibiteur de l'activité TK de PDGF-R sur la prévention de la fibrose par inhibition de la prolifération des cellules mésenchymales (Aono et coll., 2005). Dans un modèle de fibrose induite par l'amiante, un inhibiteur de PDGF-R TK a réduit la progression de la fibrose dans le

20 parenchyme pulmonaire et le dépôt de collagène (Vuorinen K, Gao F, Oury TD, Kinnula VL, Myllärniemi M. Imatinib mesylate inhibits fibrogenesis in asbestos-induced interstitial pneumonia. *Exp Lung Res.* 2007 Sep;33(7):357-73). Plusieurs équipes ont montré l'implication de PDGF-R dans la fibrose hépatique. Il est clairement montré que PDGFBB et DD possèdent des caractéristiques pro-

25 fibrogéniques sur les cellules stellates hépatiques (Rovida et coll., 2008; Borkham-Kamphorst et coll., 2007). In vivo, un inhibiteur de PDGF-R TK est capable de réduire la fibrogénèse précoce dans un modèle de ligature du canal biliaire chez le rat (Neef et coll., 2006).

30 Aussi, au vue des données de la littérature, les composés de l'invention semblent d'intérêt thérapeutique pour les différents types de fibrose.

### E. Maladies vasculaires : athérosclérose & resténose, artériosclérose

La prolifération et la migration de cellules musculaires lisses vasculaires contribuent à l'hypertrophie intinale des artères et joue ainsi un rôle prépondérant dans l'athérosclérose et dans la resténose après angioplastie et endoarterectomie. Il a été  
5 clairement démontré *in vitro* et *in vivo* dans des modèles animaux, que PDGF est impliqué dans ces phénomènes. In vivo, il a été montré notamment une augmentation de l'expression de PDGF dans un modèle « Vein graft » chez le cochon. De plus, il a été également montré qu'un inhibiteur de l'activité TK de PDGF-R diminuait de façon conséquente la taille des lésions de l'artère thoracique et  
10 abdominale de souris diabétiques ApoE-KO (animaux traités à la streptozotocin). Une autre étude a montré que l'inhibition de la signalisation induite par PDGF (TK or PDGF A antisens) conduit à une diminution de la formation de la neointima formation dans les modèles « balloon injury » et de « coronary artery restenosis ». (Deguchi J, 1999, Ferns et coll. 1991, Sirois et al, 1997, Lindner et coll. 1995)

15

Ainsi, des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de PDGF-R, tels que les composés de la présente invention représentent une thérapie de choix, soit seul, soit en association avec des composés antagonistes d'autres facteurs de croissance impliqués dans ces pathologies comme le FGF, dans le traitement des pathologies  
20 liées à la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires telles que l'athérosclérose, la resténose post-angioplastie ou suite à la pose de prothèses endovasculaires (stents) ou lors de pontages aorto-coronariens.

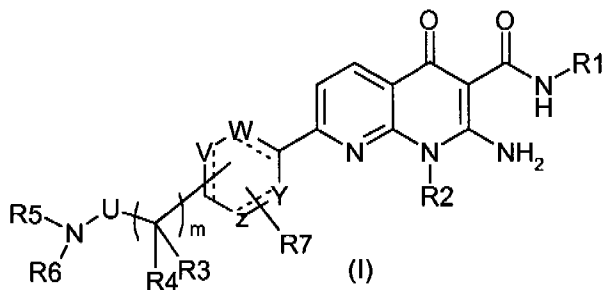
Les composés de l'invention de par leur activité inhibitrice de l'activité TK de PDGF-R  
25 semblent d'intérêt pour traiter ces maladies vasculaires.

### F. Autres

D'autres pathologies semblent pouvoir être des indications pour les composés de l'invention dont l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) idiopathique. L'HTAP  
30 caractérisée par une élévation importante et continue de la pression dans l'artère pulmonaire, conduit à l'insuffisance ventriculaire droite et, souvent, à la mort du patient. Elle est associée à l'accroissement de la prolifération et à la migration des

cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires. Schermuly et coll. (2005) ont montré que l'inhibition de l'activité tyrosine kinase des récepteurs aux PDGF améliore considérablement l'évolution de la maladie. Pour cela, ils ont utilisé entre autre un modèle d'hypertension artérielle pulmonaire expérimentale chez le rat obtenu par administration de monocrotaline pendant 28 jours. Tous les rats traités ont survécus, alors que 50% d'entre eux sont morts dans le groupe témoin non traité.

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



10 dans laquelle

$R1$  représente un groupe (C1-C4) alkyle,

$R2$  représente  $-(CH2)_n-B$  où  $n=0,1,2,3,4$  et  $B$  est un groupe (C3-  
15 C5)cycloalkyle ou un groupe (C1-C4) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, un groupe (C1-C4) alcoxy,

$U$  représente un groupe carbonyle ou un groupe  $-CH2-$ ,

20  $Y, Z, V$  et  $W$  représentent indépendamment les uns des autres un groupe  $-CH-$  ou un atome de carbone éventuellement substitué par un groupe  $R7$  ou un hétéroatome tel qu'un atome d'azote ou un atome de soufre ou un atome d'oxygène, ou pas d'atome, étant entendu que le cycle doit être aromatique et comprendre entre 5 et 6 chainons,

25

$R3, R4$  représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle linéaire, ou  $R3$  et  $R4$  forment ensemble avec le carbone

- 14 -

auxquels ils sont liés un groupe (C3-C5) cycloalkyle,

**m** est un nombre entier égal à 1, 2, 3, 4,

5        **R5** représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle,

**R6** représente  $-(CH_2)_n-L$  dans lequel  $n = 0, 1, 2, 3$  et **L** est un groupe sélectionné indépendamment parmi les groupes suivants :

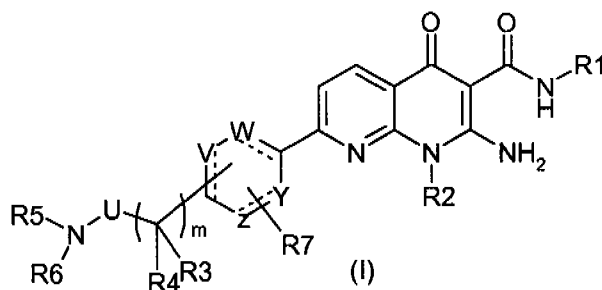
- 10        o un groupe (C1-C5) alkyle éventuellement substitué par un groupe (C1-C4) alcoxy,
- o un groupe (C3-C5) cycloalkyle,
- o un aryle comprenant 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes,
- 15        o un hétéroaryle comprenant entre 5 et 6 chaînons dont au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote ou de soufre, éventuellement substitué par un groupe (C1-C4) alkyle,
- 20        o un hétérocycle saturé où ledit hétérocycle comprend entre 4 et 7 chaînons dont au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, un atome d'oxygène et est éventuellement substitué en des positions quelconques, y compris sur l'atome d'azote par un ou plusieurs substituants parmi un atome de fluor, un groupe fluoroalkyle en (C1-C4), un groupe (C1-C4)alkyle linéaire ou ramifié, un groupe (C3-C5) cycloalkyle ou un groupe (C1-C4)alkyl-sulfonamide,

25        **R7** représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle ou un atome d'halogène.

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

33

- 15 -



dans laquelle

**R1** représente un groupe (C1-C4) alkyle,

5

**R2** représente  $-(CH_2)_n-B$  où  $n=0,1,2,3,4$  et **B** est un groupe (C3-C5)cycloalkyle ou un groupe (C1-C4) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, un groupe (C1-C4) alcoxy,

10

**U** représente un groupe carbonyle ou un groupe  $-CH_2-$ ,

**Y, Z, V et W** représentent indépendamment les uns des autres un groupe  $-CH-$  ou un atome de carbone éventuellement substitué par un groupe **R7** ou un hétéroatome tel qu'un atome d'azote ou un atome de soufre, ou un atome d'oxygène ou pas d'atome, étant entendu que le cycle doit être aromatique et comprendre entre 5 et 6 chaînons,

**R3, R4** représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle linéaire, ou **R3** et **R4** forment ensemble avec le carbone auxquels ils sont liés un groupe (C3-C5) cycloalkyle,

20

**m** est un nombre entier égal à 1, 2, 3, 4,

**R5** représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle,

25

**R6** représente  $-(CH_2)_n-L$  dans lequel  $n=0,1,2,3$  et **L** est un groupe sélectionné indépendamment parmi les groupes suivants :

- 16 -

- un groupe (C1-C5) alkyle éventuellement substitué par un groupe (C1-C4) alcoxy,
- un groupe (C3-C5) cycloalkyle,
- un aryle comprenant 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes,
- un hétéroaryle comprenant entre 5 et 6 chaînons dont au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote ou de soufre, éventuellement substitué par un groupe (C1-C4) alkyle,
- un hétérocycle saturé où ledit hétérocycle comprend entre 5 et 7 chaînons dont au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, un atome d'oxygène et est éventuellement substitué en des positions quelconques, y compris sur l'atome d'azote par un ou plusieurs substituants parmi un atome de fluor, un groupe fluoroalkyle en (C1-C4), un groupe (C1-C4)alkyle linéaire ou ramifié, un groupe (C3-C5) cycloalkyle ou un groupe (C1-C4)alkyl-sulfonamide,

**R7** représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle ou un atome d'halogène.

20 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 leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Par exemple, quand **L** représente un hétérocycle, la configuration absolue d'un  
25 carbone substitué sur ledit hétérocycle peut être R ou S.

Les composés de formule (I) peuvent notamment exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

30 Ces sels peuvent être préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules de solvant. De tels solvats font également partie de l'invention.

5 Dans le cadre de la présente invention, 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  
10 ramifié ou cyclique (y compris une cyclisation seulement partielle). A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, iso-butyle, tertio-butyle, méthyl-cyclopropyle, pentyle, 2,2-diméthylpropyle, hexyle, heptyle, etc ..., ainsi que les groupes cycloalkyles définis ci-dessous ;
- un groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique comprenant de 3 à 7 atomes de  
15 carbone (avantageusement de 3 à 5 atomes 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 ;
- 20 - un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe halogénoalkyle : un groupe comprenant un groupe alkyle tel que défini ci-dessus dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome d'halogène tel que défini ci-dessus ;
- un hétéroatome : un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ;
- 25 - un groupe aryle : un groupe aromatique monocyclique comprenant 6 chaînons, par exemple un groupe phényle ;
- un groupe hétéroaryle : un groupe aromatique monocyclique comprenant entre 5 et 7 chaînons dont entre 1 et 3 hétéroatomes tels que précédemment définis. A titre d'exemples, on peut citer les groupes pyridine, pyrazine, pyrimidine,  
30 imidazole, pyrrole, thiophène, thiazole ;
- un hétérocycle : un groupe alkyle cyclique comprenant entre 5 et 7 chaînons dont un ou plusieurs hétéroatomes tels que précédemment définis. A titre d'exemples, on peut citer les groupes pyrrolidine, morpholine, pipéridine, pipérazine.

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

5        **R1** représente un groupe (C1-C4) alkyle,  
et/ou

**R2** représente  $-(CH_2)_n-B$  où  $n=0,1$  et B est un groupe (C3-C5) cycloalkyle ou un groupe (C1-C4) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, un groupe (C1-C4) alcoxy,

10 et/ou

**U** représente un groupe carbonyle ou un groupe  $-CH_2-$ ,  
et/ou

**Y, Z, V et W** représentent indépendamment les uns des autres un groupe  $-CH-$  ou un atome de carbone éventuellement substitué par un groupe R7 ou un  
15 hétéroatome tel qu'un atome d'azote ou un atome de soufre, ou pas d'atome, étant entendu que le cycle doit être aromatique et comprendre entre 5 et 6 chaînons,  
et/ou

**R3, R4** représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle linéaire ou R3 et R4 forment ensemble avec le carbone  
20 auxquels ils sont liés un groupe (C3-C5) cycloalkyle,  
et/ou

**m** est un nombre entier égal à 1, 2, 3, 4,  
et/ou

**R5** représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle,  
25 et/ou

**R6** représente  $-(CH_2)_n-L$  dans lequel  $n=0,1,2,3$  et L est un groupe sélectionné indépendamment parmi les groupes suivants :

- un groupe (C1-C5) alkyle éventuellement substitué par un groupe (C1-C4) alcoxy,
- 30 ○ un groupe (C3-C5) cycloalkyle,
- un aryle comprenant 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes,

37

- 19 -

- o un hétéroaryle comprenant entre 5 et 6 chaînons dont au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote ou de soufre, éventuellement substitué par un groupe (C1-C4) alkyle,
- o un hétérocycle saturé où ledit hétérocycle comprend entre 5 et 7 chaînons dont au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, un atome d'oxygène et est éventuellement substitué en des positions quelconques, y compris sur l'atome d'azote par un ou plusieurs substituants parmi un atome de fluor, un groupe fluoroalkyle en (C1-C4), un groupe (C1-C4) alkyle linéaire ou ramifié, un groupe (C3-C5) cycloalkyle ou un groupe (C1-C4) alkyl-sulfonamide,

5

10

et/ou

**R7** représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle ou un atome d'halogène.

- 15 Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un premier sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels **U** représente un groupe carbonyle.

- 20 Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un deuxième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels **U** représente un groupe un groupe -CH<sub>2</sub>-.

- 25 Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un troisième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels le cycle comprenant **Y**, **Z**, **V** et **W** est choisi parmi les groupes phényle, pyridine, thiazole, thiophène.

- 30 Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un quatrième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels **R3** représente un atome d'hydrogène.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un cinquième sous-

- 20 -

groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels **R4** représente un atome d'hydrogène.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un sixième sous-  
5 groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels **R5** représente un atome d'hydrogène.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un septième sous-  
groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels **L** représente un  
10 groupe (C1-C5) alkyle éventuellement substitué par un groupe (C1-C4) alcoxy.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un huitième sous-  
groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels **L** représente un  
groupe (C3-C5) cycloalkyle.

15

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un neuvième sous-  
groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels **L** représente un  
groupe hétéroaryle comprenant entre 5 et 6 chainons dont au moins un hétéroatome  
choisi parmi un atome d'azote ou de soufre, éventuellement substitué par un groupe  
20 (C1-C4) alkyle. Avantageusement, le groupe hétéroaryle est choisi parmi les groupes  
pyridine, pyrazine, pyrimidine, imidazole, pyrrole, thiazole.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un dixième sous-  
groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels **L** représente un  
25 hétérocycle saturé où ledit hétérocycle comprend entre 5 et 7 chainons dont au  
moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, un atome d'oxygène et est  
éventuellement substitué en des positions quelconques, y compris sur l'atome  
d'azote par un ou plusieurs substituants parmi un atome de fluor, un groupe  
fluoroalkyle en (C1-C4), un groupe (C1-C4) alkyle linéaire ou ramifié, un groupe (C3-  
30 C5) cycloalkyle ou un groupe (C1-C4) alkyl-sulfonamide. Avantageusement, ledit  
groupe hétérocyclique est choisi parmi les groupes pyrrolidine, morpholine.

- 21 -

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un onzième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels  $m$  est égal à 1.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un douzième sous-  
5 groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels la chaîne –  $[C(R_3R_4)]_m-U-N(R_5)(R_6)$  est en position para par rapport au cycle auquel elle est liée.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un treizième sous-  
10 groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels la chaîne –  $[C(R_3R_4)]_m-U-N(R_5)(R_6)$  est en position meta par rapport au cycle auquel elle est liée.

Tous les groupes et sous-groupes peuvent indépendamment les uns des  
15 autres être utilisés en combinaison pour obtenir des composés selon l'invention.

Parmi les combinaisons de groupes et sous-groupes correspondant à des composés objets de l'invention, on peut citer une première combinaison correspondant à des composés pour lesquels :

- 20  $U$  représente un groupe carbonyle,
- $R_3, R_4$  représentent un atome d'hydrogène,
- $R_5$  représente un atome d'hydrogène,
- $R_7$  représente un atome d'hydrogène,
- $m$  est égal à 1,
- 25 et  $R_1, R_2, Y, Z, V, W, R_6, n$  sont tels que définis précédemment.

On peut citer une deuxième combinaison correspondant à des composés selon l'invention pour lesquels :

- $R_1$  représente un groupe (C1-C4) alkyle,
- 30  $R_2$  représente  $-(CH_2)_{n'}-B$  avec  $n' = 0$  ou 1 et  $B$  est un groupe (C3-C5) cycloalkyle ou un groupe (C1-C4) alkyle,
- $U$  représente un groupe carbonyle,

40

- 22 -

**Y, Z, V, W** représentent, indépendamment les uns des autres, un hétéroatome, un atome de carbone substitué par un groupe **R7** ou un groupe -CH-,

5 **R7** représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C1-C4) alkyle,

**R3** représente un atome d'hydrogène,

**R4** représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle,

**R5** représente un atome d'hydrogène,

10 **R6** représente  $-(CH_2)_n-L$  où **L** représente un groupe sélectionné parmi les groupes suivants :

- aryle comprenant 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes,
- hétéroaryle comprenant entre 5 et 6 chaînons dont au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote ou de soufre,
- 15 ○ hétérocycle saturé où ledit hétérocycle comprend entre 5 et 6 chaînons dont au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, un atome d'oxygène et est éventuellement substitué en des positions quelconques, y compris sur l'atome d'azote par un ou plusieurs substituants parmi un atome de fluor, un groupe fluoroalkyle en (C1-C4), groupe (C1-C4) alkyle
- 20 ou un groupe (C3-C5) cycloalkyle,

**m** est égal à 1,

et **n** est tel que défini précédemment.

25 On peut citer une troisième combinaison correspondant à des composés selon l'invention pour lesquels :

**R1** représente un groupe (C1-C4) alkyle,

**R2** représente  $-(CH_2)_n-B$  avec  $n = 0, 1, 2, 3, 4$  et **B** est un groupe un groupe (C1-C4) alkyle,

**U** représente un groupe carbonyle,

30 **Y, Z, V, W** représentent, indépendamment les uns des autres, un hétéroatome, un atome de carbone substitué par un groupe **R7** ou un groupe -CH-,

41

- 23 -

**R7** représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C1-C4) alkyle,

**R3** représente un atome d'hydrogène,

**R4** représente un atome d'hydrogène,

5 **R5** représente un atome d'hydrogène,

**R6** représente  $-(CH_2)_n-L$  où **L** représente un groupe sélectionné parmi les groupes suivants :

- o aryle comprenant 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes,
- 10 o hétéroaryle comprenant entre 5 et 6 chaînons dont au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote ou de soufre,
- o hétérocycle saturé où ledit hétérocycle comprend entre 5 et 6 chaînons dont au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, un atome d'oxygène et est éventuellement substitué en des positions quelconques,
- 15 y compris sur l'atome d'azote par un ou plusieurs substituants parmi un atome de fluor, un groupe fluoroalkyle en (C1-C4) ou un groupe (C1-C4) alkyle,

**m** est égal à 1,

et **n** est tel que défini précédemment.

20

On peut citer une quatrième combinaison correspondant à des composés selon l'invention pour lesquels :

**R1** représente un groupe (C1-C4) alkyle,

25 **R2** représente un groupe  $-(CH_2)_n-B$  où  $n = 0, 1, 2, 3, 4$  et **B** est un groupe (C1-C4) alkyle,

**U** représente un groupe carbonyle,

**Y, Z, V, W** représentent, indépendamment les uns des autres, un hétéroatome, un groupe  $-CH-$ ,

**R3** représente un atome d'hydrogène,

30 **R4** représente un atome d'hydrogène,

**R5** représente un atome d'hydrogène,

- 24 -

- R6** représente  $-(CH_2)_n-L$  où **L** représente un groupe sélectionné parmi les groupes suivants :
- aryle comprenant 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes,
  - 5 ○ hétéroaryle comprenant entre 5 et 6 chaînons dont au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote ou de soufre,
  - hétérocycle saturé où ledit hétérocycle comprend entre 5 et 6 chaînons dont au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, un atome d'oxygène et est éventuellement substitué en des positions quelconques,
  - 10 y compris sur l'atome d'azote par un ou plusieurs substituants parmi un atome de fluor, un groupe (C1-C4) alkyle ou un groupe (C3-C5) cycloalkyle,
- et m et n sont tels que définis précédemment.
- 15 On peut citer une cinquième combinaison correspondant à des composés selon l'invention pour lesquels :
- R1** représente un groupe (C1-C4) alkyle,
  - R2** représente un groupe  $-(CH_2)_{n'}-B$  où  $n'=0, 1, 2, 3, 4$  et **B** est un groupe (C1-C4) alkyle,
  - 20 **U** représente un groupe carbonyle,
  - Y, Z, V, W** représentent un groupe  $-CH-$ ,
  - R3, R4** représentent un atome d'hydrogène,
  - R5** représente un atome d'hydrogène,
  - R7** est un atome d'hydrogène,
  - 25 **R6** représente  $-(CH_2)_n-L$  où **L** représente un groupe (C1-C5) alkyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupe (C1-C4) alcoxy ou un groupe (C3-C5) cycloalkyle,
  - m est égal à 1,
  - et n est tel que défini précédemment.
  - 30

Une sixième combinaison correspond à des composés selon l'invention pour lesquels :

43

- 25 -

- R1** représente un groupe (C1-C4) alkyle,  
**R2** représente un groupe  $-(CH_2)_n-B$  où  $n'= 0, 1, 2, 3, 4$  et **B** est un groupe (C1-C4) alkyle,  
**U** représente un groupe carbonyle,  
 5 **Y, Z, V, W** représentent un groupe  $-CH-$ ,  
**R3, R4** représentent un atome d'hydrogène,  
**R5** représente un atome d'hydrogène,  
**R7** est un atome d'hydrogène,  
**R6** représente  $-(CH_2)_n-L$  où **L** représente un groupe aryle éventuellement  
 10 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes,  
 m est égal à 1,  
 et n est tel que défini précédemment.

Une septième combinaison correspond à des composés selon l'invention pour  
 15 lesquels :

- R1** représente un groupe (C1-C4) alkyle,  
**R2** représente  $-(CH_2)_n-B$  avec  $n' = 0$  ou 1 et **B** est un groupe (C3-C5) cycloalkyle ou un groupe (C1-C4) alkyle éventuellement substitué par un ou  
 20 plusieurs atomes de fluor,  
**U** représente un groupe carbonyle,  
**Y, Z, V, W** représentent, indépendamment les uns des autres, un hétéroatome, un groupe  $-CH-$ , un atome de carbone éventuellement substitué par un groupe **R7** ou pas d'atome,  
**R3, R4** représentent un atome d'hydrogène, ou **R3** et **R4** forment ensemble  
 25 avec le carbone auxquels ils sont liés un groupe (C3-C5) cycloalkyle,  
**R5** représente un atome d'hydrogène,  
**R6** représente  $-(CH_2)_n-L$  où **L** représente un groupe hétérocycle saturé éventuellement substitué en des positions quelconques, y compris sur l'atome d'azote par un ou plusieurs substituants parmi un atome de fluor, un groupe  
 30 fluoroalkyle en (C1-C4), un groupe (C1-C4) alkyle linéaire ou ramifié, un groupe (C3-C5) cycloalkyle ou un groupe (C1-C4) alkyl-sulfonamide,  
**R7, m** et **n** sont tels que définis précédemment.

- 26 -

Une huitième combinaison correspond à des composés selon l'invention pour lesquels :

- R1** représente un groupe (C1-C4) alkyle,  
5 **R2** représente un groupe  $-(CH_2)_n-B$  où  $n'= 0, 1, 2, 3, 4$  et **B** est un groupe (C1-C4) alkyle éventuellement substitué par un groupe (C1-C4) alcoxy,  
**U** représente un groupe carbonyle,  
**Y, Z, V, W** représentent, indépendamment les uns des autres, un hétéroatome ou un atome de carbone ou un groupe CH-,  
10 **R7** est un atome d'hydrogène,  
**R3, R4** représentent un atome d'hydrogène,  
**R5** représente un atome d'hydrogène,  
**R6** représente  $-(CH_2)_n-L$  où **L** représente un groupe hétéroaryle, éventuellement substitué par un (C1-C4) alkyle,  
15 **m** est égal à 1,  
et **n** est tel que défini précédemment.

Une neuvième combinaison correspond à des composés selon l'invention pour lesquels :

- 20 **R1** représente un groupe (C1-C4) alkyle,  
**R2** représente un groupe  $-(CH_2)_n-B$  où  $n'= 0, 1, 2, 3, 4$  et **B** est un groupe (C1-C4) alkyle,  
**U** représente un groupe  $-CH_2-$ ,  
**Y, Z, V, W** représentent un groupe  $-CH-$ ,  
25 **R3, R4** représentent un atome d'hydrogène,  
**R5** représente un atome d'hydrogène,  
**R6** représente  $-(CH_2)_n-L$  où **L** représente un groupe hétéroaryle, **m** est égal à 1,  
et **n** est tel que défini précédemment.

30

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

- 27 -

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(phenylamino)ethyl]phenyl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°1)

2-amino-1-ethyl-7-[4-(2-[[1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl](methyl)amino]-2-oxoethyl]phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

5 (composé n°2)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(pyridin-3-ylamino)ethyl]phenyl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°3)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]phenyl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°4)

10 2-amino-7-(4-{2-[(2-chlorophenyl)amino]-2-oxoethyl}phenyl)-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°5)

2-amino-7-(4-{2-[(3,5-difluorophenyl)amino]-2-oxoethyl}phenyl)-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°6)

15 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]ethyl}phenyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°7)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]ethyl}phenyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°8)

20 2-amino-1-ethyl-7-(4-{2-[(2-methoxyethyl)amino]-2-oxoethyl}phenyl)-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°9)

2-amino-7-[4-[2-(cyclopropylamino)-2-oxoethyl]phenyl]-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°10)

25 2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-(4-{2-[(1-methylethyl)amino]-2-oxoethyl}phenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°11)

2-amino-7-[4-[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl]phenyl]-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°12)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(pyrazin-2-ylamino)ethyl]phenyl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°13)

30 2-amino-1-ethyl-7-[4-[2-[[{(2R)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino]-2-oxoethyl]phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°14)

2-amino-1-ethyl-7-[4-[2-[[{(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino]-2-

46

oxoethyl]phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide  
(composé n°15)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(pyrimidin-4-ylamino)ethyl]phenyl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°16)

5 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]phenyl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°17)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-{4-{2-[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]-2-oxoethyl]phenyl}-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°18)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{5-[2-oxo-2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]pyridin-10 2-yl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°19)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-{4-[1-methyl-2-oxo-2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]phenyl}-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°20)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{6-[2-oxo-2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]pyridin-15 3-yl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°21)

2-amino-1-ethyl-7-[4-(2-{[(4-ethylmorpholin-3-yl)methyl]amino}-2-oxoethyl)phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide  
(composé n°22)

2-amino-1-ethyl-7-[6-(2-{[(4-ethylmorpholin-3-yl)methyl]amino}-2-oxoethyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide  
(composé n°23)

2-amino-1-ethyl-7-[4-[2-{{{(2S)-1-ethyl-4,4-difluoropyrrolidin-2-yl)methyl}amino}-2-oxoethyl]phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°24)

25 2-amino-1-ethyl-7-[4-(2-{[(4-ethylmorpholin-3-yl)methyl]amino}-1-methyl-2-oxoethyl)phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide  
(composé n°25)

2-amino-1-ethyl-7-[4-[2-{{{(2S,4R)-1-ethyl-4-fluoropyrrolidin-2-yl)methyl}amino}-2-oxoethyl]phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-30 carboxamide (composé n°26)

2-amino-1-ethyl-7-[4-[2-{{{(2R)-1-(2-fluoroethyl)pyrrolidin-2-yl)methyl}amino}-2-oxoethyl]phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide  
(composé n°27)

47

- 29 -

2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-[4-[2-([(2R)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl]phenyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°28)

5 2-amino-1-ethyl-7-[5-[2-([(2R)-1-(2-fluoroethyl)pyrrolidin-2-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl]pyridin-2-yl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°29)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-([(2R)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidin-2-yl)methyl]amino)ethyl]phenyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°30)

10 2-amino-7-[4-[2-([(2R)-1-(2,2-difluoroethyl)pyrrolidin-2-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl]phenyl]-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°31)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-[4-[2-([(4-(1-methylethyl)morpholin-3-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl]phenyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°32)

2-amino-7-[4-[2-([(4-cyclopropylmorpholin-3-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl]phenyl]-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°33)

20 2-amino-7-[5-[2-([(2R)-1-(2,2-difluoroethyl)pyrrolidin-2-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl]pyridin-2-yl]-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°34)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-(1,3-thiazol-2-ylamino)ethyl]phenyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°35)

25 2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-[4-[2-([(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl]phenyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°36)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-[(2-pyridin-3-ylethyl)amino]ethyl]phenyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°37)

30 2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-[4-[2-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-2-oxoethyl]phenyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°38)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-[(2-pyridin-2-ylethyl)amino]ethyl]phenyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé

n°39)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(2-phenylethyl)amino]ethyl}phenyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé 40)

5 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(3-phenylpropyl)amino]ethyl}phenyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé 41)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-[4-(2-{[2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)phenyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°42)

10 2-amino-1-ethyl-7-[4-(2-{[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino}-2-oxoethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°43)

2-amino-1-(3-methoxypropyl)-N-methyl-4-oxo-7-[4-{2-oxo-2-(pyridin-2-ylamino)ethyl}phenyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°44)

15 2-amino-7-[4-(2-{[1-(2,2-difluoroethyl)pyrrolidin-3-yl]amino}-2-oxoethyl)phenyl]-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°45)

2-amino-1-ethyl-7-[4-(3-{[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino}-3-oxopropyl)phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°46)

20 2-amino-1-ethyl-7-[4-(4-{[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino}-4-oxobutyl)phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°47)

2-amino-1-ethyl-7-[4-(2-{[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino}-2-oxoethyl)phenyl]-4-oxo-N-propyl-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

25 (composé n°48)

2-amino-7-[4-(2-{[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino}-2-oxoethyl)phenyl]-N-methyl-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°49)

30 2-amino-1-cyclopentyl-7-[4-(2-{[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino}-2-oxoethyl)phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°50)

2-amino-1-ethyl-7-[4-(5-{[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino}-5-

- oxopentyl)phenyl]-*N*-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide  
(composé n°51)
- 1-ethyl-7-[5-(2-(((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)thiophen-2-yl]-  
*N*,2-dimethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°52)
- 5 2-amino-7-{4-[2-(((2*R*)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl]phenyl}-  
*N*-methyl-1-(2-methylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide  
(composé 53)
- 2-amino-1-ethyl-7-{4-[1-(((2*R*)-1-ethylpyrrolidin-2-  
yl)methyl)carbamoyl]cyclopropyl]phenyl}-*N*-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-  
10 naphthyridine-3-carboxamide (composé 54)
- 2-amino-1-ethyl-7-{2-[2-(((2*R*)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl]-  
1,3-thiazol-4-yl}-*N*-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide  
(composé 55)
- 2-amino-1-ethyl-7-{4-[2-(((2*R*)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl]-  
15 2-fluorophenyl}-*N*-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide  
(composé 56)
- 2-amino-7-[3-chloro-4-(2-(((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)-2-  
oxoethyl)phenyl]-1-ethyl-*N*-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-  
carboxamide (composé 57)
- 20 2-amino-7-[3-fluoro-4-(2-(((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)-2-  
oxoethyl)phenyl]-1-ethyl-*N*-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-  
carboxamide (composé 58)
- 2-amino-7-[3-methyl-4-(2-(((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)-2-  
oxoethyl)phenyl]-1-ethyl-*N*-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-  
25 carboxamide (composé 59)
- 2-amino-1-(cyclopropylmethyl)-7-[4-(2-(((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)-2-  
oxoethyl)phenyl]-*N*-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide  
(composé 60)
- 2-amino-1-ethyl-7-[4-(2-(((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)-2-  
30 methylphenyl]-*N*-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide  
(composé 61)
- 2-amino-1-ethyl-7-[3-(2-(((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)-2-

- 32 -

oxoethyl]phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide  
(composé n°62)

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{3-[2-oxo-2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]phenyl}-  
1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°63)

- 5 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]phenyl}-1,4-  
dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé 64).

Il est à noter que les composés ci-dessus ont été nommés en nomenclature IUPAC  
par l'intermédiaire du logiciel ACDLABS 10.0 ACD/name (Advanced Chemistry  
10 development).

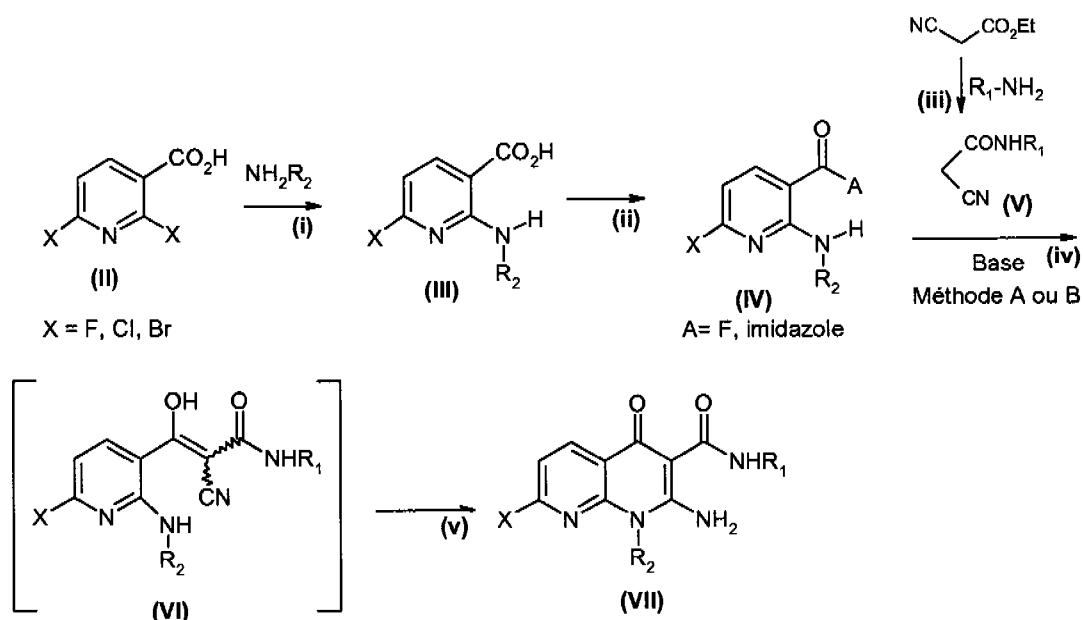
Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur Pg un groupe qui permet, d'une  
part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une  
synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse.

- 15 Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de  
déprotection sont données dans « Protective Groups in Organic Synthesis », Green  
et coll., 2<sup>nd</sup> Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York), 1991.

On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement  
20 clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire  
électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors  
d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par  
exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un méthanesulfonate,  
benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de  
25 groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans  
« Advances in Organic Chemistry », J. March, 3<sup>rd</sup> Edition, Wiley Interscience, 1985, p.  
310-316.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I)  
30 selon le procédé qui suit.

### Schéma 1



Selon le schéma 1, un acide 2,6-dihalogénonicotinique de formule (II) est

5 mono-substitué en position 2 par une amine de formule  $\text{R}_2\text{-NH}_2$  (où  $\text{R}_2$  est tel que défini précédemment en rapport avec les composés de formule (I), à température ambiante, ou à une température de  $50^\circ\text{C}$  à  $100^\circ\text{C}$ , en chauffage classique ou par micro-onde et dans un solvant protique tel qu'un alcool par exemple éthanol, n-butanol, *tert*-butanol ou l'eau. L'acide (III), issu de l'étape (i), est ensuite activé en

10 dérivé de formule (IV) soit sous forme de fluorure d'acide par l'action du fluorure de cyanuryle à température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la pyridine et dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le THF, comme décrit par G. OLAH et coll. dans *Synthesis* (1973), 487, ou sous forme d'imidazolidine par

l'action du carbodiimidazole dans un solvant tel que le DMF ou le THF ou par d'autres

15 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.

Le fluorure d'acide ou l'imidazolidine de formule (IV) obtenus à l'issue de l'étape (ii), très réactifs mais stables, sont mis ensuite en réaction avec un

20 cyanoacétamide N-substitué de formule (V) selon les méthodes A ou B.

Suivant la méthode A, deux équivalents d'une base telle que l'hydruire de

- 34 -

sodium ou le tert-butoxyde de potassium, sont utilisés pour l'étape (iv) de condensation du dérivé cyanoacétamide N-substitué (V), avec un composé de formule (IV), après une nuit à température ambiante, on obtient un  $\beta$ -céto-cyanoacétamide de formule (VI), qui est ensuite cyclisé en pyridino-pyridinone de  
5 formule (VII) par chauffage à une température comprise entre 90 et 125°C dans un solvant polaire tel que le n-butanol, le DMSO ou le DMF.

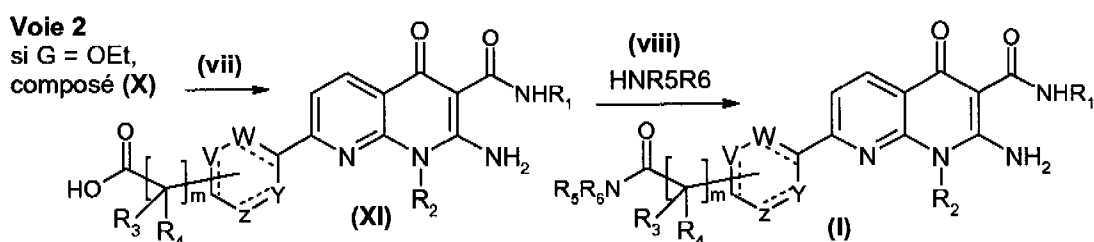
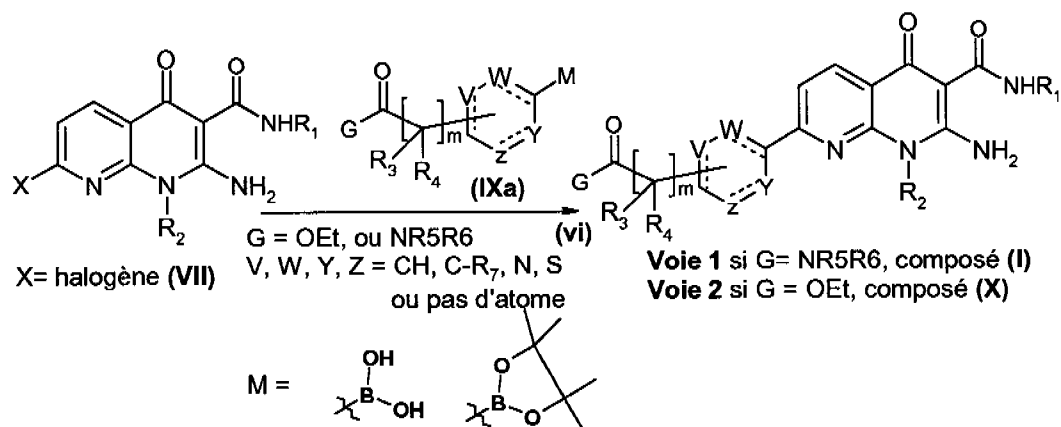
La methode B est similaire à la méthode A pour l'étape de condensation (iv) mais au mélange réactionnel, un troisième équivalent de la base utilisée est additionné et le composé de formule (VI) formé, se cyclise in situ, à température  
10 ambiante, pour fournir directement le composé pyridino-pyridinone de formule (VII).

Les N-alkylcyanoacétamides de formule (V) sont préparés selon l'étape (iii) en faisant réagir le cyanoacétate d'ethyle avec un excès d'amine de formule  $R_1-NH_2$  (où  $R_1$  est tel que défini précédemment en rapport avec les composés de formule (I) objets de l'invention) dans un solvant tel que le THF ou l'éthanol, à température allant  
15 de la température ambiante à la température de reflux du solvant.

20

25

**Schéma 2**



Pour l'obtention des composés de formule (I) objet de la présente invention

5 deux méthodes sont utilisables à partir de l'intermédiaire halogéné de formule (VII).  
Suivant la méthode 1 décrite dans le schéma 2, l'intermédiaire (VII) est engagé à  
l'étape (vi) dans une réaction de couplage de SUZUKI avec un acide boronique ou un  
ester boronique de bispinacol (IXa) et m, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> et V, W, Y, Z sont tels que défini  
précédemment en rapport avec les composés de formule (I) objets de l'invention étant

10 entendu que le cycle doit comprendre entre 5 et 6 chaînons, et G est soit un  
groupement (C1-C4)alcoxy tel que OEt ou un motif -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, où R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont tels que  
définis pour le composé de formule (I). Cette réaction (vi) est faite en présence d'un  
complexe de palladium (à l'état d'oxydation (0) ou (II)) tel que par exemple Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>,  
PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, Xphos ou PdCl<sub>2</sub>(dppf), dans un solvant polaire, protique ou

15 non tel que le DME, l'éthanol, le DMF, le dioxanne, ou des mélanges de ces solvants,  
en présence d'une base telle que le carbonate de césium, l'hydrogénocarbonate de  
sodium aqueux, ou K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, en chauffant classiquement entre 80 et 120 °C ou bien  
sous l'action des micro-ondes entre 130 et 170°C.

Dans le cas où G est un motif NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, où R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont tels que définis pour

54

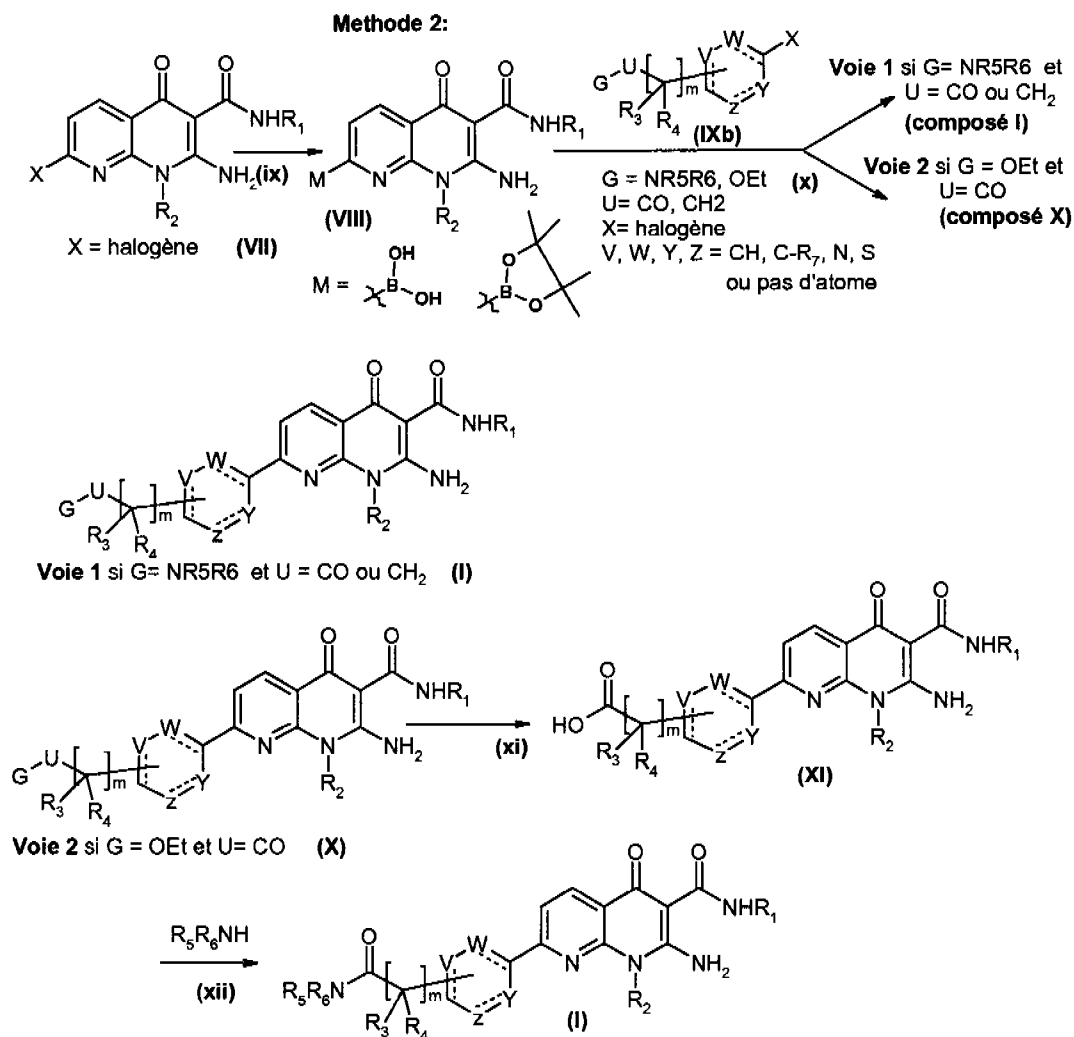
- 36 -

le composé de formule (I), c'est la voie 1, le composé de formule (I) objet de l'invention est directement obtenu à l'issu de ce couplage (vi).

Dans le cas où G est un groupement (C1-C4)alcoxy tel que OEt suivant la voie 2, c'est le composé (X) qui est obtenu par le couplage de Suzuki de l'étape (vi). Le  
 5 composé (X) est ensuite saponifié, à l'étape (vii) en présence d'un réactif nucléophile tel que LiOH ou de NaOH en solution aqueuse, dans un solvant tel qu'un solvant polaire tel que le THF, DMF, le MeOH ou EtOH, à une température allant de température ambiante à 80°C, pour donner le composé (XI) qui est ensuite engagé dans une réaction de couplage peptidique, dans l'étape (viii), avec l'amine HNR5R6  
 10 choisie, où R5 et R6 sont tels que définis pour le composé de formule (I), en présence d'un agent de couplage tel que TBTU, HBTU ou le CDI et d'une base, par exemple la diisopropyléthylamine, la triéthylamine ou le NaHCO<sub>3</sub>, dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane, le THF ou le DMF ou par d'autres méthodes connues de l'Homme de l'art, telles que celles décrites par « Principales of Peptide Synthesis »,  
 15 2<sup>nd</sup> Ed 1993 M Bodanszky, Springer Laboratory , pour donner le composé de formule (I) objet de l'invention.

**Schema 3 :**

- 37 -



Pour l'obtention des composés de formule (I) objet de la présente invention, une seconde méthode est utilisable à partir de l'intermédiaire halogéné de formule (VII), cette méthode 2 est décrite dans le schéma 3. L'intermédiaire halogéné de

5 formule (VII) peut être transformé en dérivé d'ester boronique de bispinacol ou d'acide boronique de formule (VIII) suivant l'étape (ix), par réaction avec le

bis(pinacolato)diborane en présence de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène] dichloropalladium (II) et d'acétate de potassium ou de carbonate de potassium dans

un solvant polaire tel que le DMSO, le DMF, le DME ou le dioxanne, à une

10 température comprise entre 50 et 100°C, selon la méthodologie décrite par ISHIYAMA, T. et coll. dans *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 7508-7510 et GIROUX, A. et coll. dans *Tet. Lett.*, 1997, 38, 3841-3844. Dans l'étape (x) suivante, le composé

56

- 38 -

acide ou ester boronique (VIII) est engagé dans une réaction de type Suzuki, avec un composé aromatique halogéné de formule (IXb) où X, m, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, U, et V, W, Y, Z sont tels que défini précédemment en rapport avec les composés de formule (I) objets de l'invention étant entendu que le cycle doit comprendre entre 5 et 6 chainons et G est soit un groupement (C1-C4)alcoxy tel que OEt ou un motif - NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, où R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont tels que définis pour le composé de formule (I). Pour cette réaction (x) les conditions de couplage de SUZUKI décrites à l'étape (vi) du schéma 2, peuvent être appliquées.

Dans le cas où G est un motif NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, où R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont tels que définis précédemment et U est soit un carbonyle soit un motif méthylène, le composé de formule (I) objet de l'invention est directement obtenu à l'issue de l'étape de couplage (x) (voie 1).

Dans le cas où G est un groupement OEt et U est un carbonyle, c'est la voie 2 qui est suivie, et c'est le composé (X) qui est obtenu par ce couplage de Suzuki (x). Ce composé (X) est ensuite engagé dans l'étape (xi) donnant le composé acide (XI) lui-même transformé dans l'étape (xii) en composé de formule (I) objet de l'invention. Les étapes (xi) et (xii) sont identiques respectivement aux étapes (vii) et (viii) décrites précédemment.

Quand les modes de préparation, des composés de départ, des réactifs, tel que les amines HNR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> ou des composés de formule IXa et IXb, utilisés dans les schémas 1, 2 et 3 ne sont pas décrits, ils sont soit disponibles commercialement ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou connues de l'Homme du métier.

Si nécessaire, certaines fonctions réactives situées sur le groupe R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> ou R<sub>6</sub> peuvent être protégées au cours de ces réactions par des groupes protecteurs, tels que décrits dans « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et coll.*, 2<sup>nd</sup> Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formules (VIII), (X), (XI). Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

- 39 -

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.

Les abréviations et formules brutes suivantes sont utilisées :

|    |                                 |                                                                                |
|----|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|    | AcOEt                           | Acétate d'éthyle                                                               |
|    | CDI                             | Carbonyldiimidazole                                                            |
| 10 | DCM                             | Dichlorométhane                                                                |
|    | °C                              | degré Celsius                                                                  |
|    | DME                             | Diméthoxyéthane                                                                |
|    | DMF                             | Diméthylformamide                                                              |
|    | DMSO                            | Diméthyl sulfoxide                                                             |
| 15 | EDC .HCl                        | Chlorhydrate de N-[3-(diméthylamino)propyl-N'-éthyl                            |
|    | carbodiimide                    |                                                                                |
|    | FAMSO                           | méthylthiométhyl sulfoxide de méthyle                                          |
|    | HBTU                            | Hexafluorophosphate de O-(-benzotriazol-1-yl)-N, N, N', N'-tetraméthyluronium. |
| 20 | h                               | Heure(s)                                                                       |
|    | HCl                             | Acide chlorhydrique                                                            |
|    | LiOH                            | Hydroxyde de lithium                                                           |
|    | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Carbonate de sodium                                                            |
|    | NH <sub>4</sub> Cl              | Chlorure d'ammonium                                                            |
| 25 | NaHCO <sub>3</sub>              | Hydrogénocarbonate de sodium                                                   |
|    | Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | Sulfate de sodium                                                              |
|    | NaCl                            | Chlorure de sodium                                                             |
|    | NaOH                            | Hydroxyde de sodium                                                            |
|    | NH <sub>4</sub> OH              | hydroxyde d'ammonium                                                           |
| 30 | Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | Sulfate de sodium                                                              |
|    | min.                            | minutes                                                                        |
|    | ml                              | millilitre                                                                     |
|    | P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>   | di-phosphore pentaoxide                                                        |

58

- 40 -

|         |                                                                                                        |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TBTU    | Tétrafluoroborate de N-[(1H-benzotriazol-1-yloxy)<br>(diméthylamino)méthylidène]-N-méthylméthanaminium |
| THF     | Tétrahydrofurane                                                                                       |
| T.A.    | Température ambiante                                                                                   |
| 5 Xphos | 2-Dicyclohexylphosphinol-2',4',6'-triisopropylbiphényle                                                |

Appareil de micro-ondes utilisé: Biotage, initiator

Condition d'analyse :

10

Conditions de couplage LC/UV/MS :

Instrument (Agilent) : chaîne HPLC : Série 1100, Spectromètre de masse MSD SL (Agilent), Logiciel : Chemstation version B.01.03 de Agilent

LC/UV

15 Colonne : Symmetry C18 3.5µm (2.1 x 50 mm) (Waters), Temp. colonne :25°C,  
Post run : 5 min Détection UV : 220 nm. Volume d'injection : 2µl d'une solution à 0,5 mg/ml

Condition 1 : pH 3 gradient 15 minutes

20 Eluants : A : H<sub>2</sub>O + 0,005 % TFA / B : CH<sub>3</sub>CN + 0,005 % TFA, Débit :  
0.4 ml/min. Gradient : 0 à 10 min 0 à 100% B et de 10 à 15 min 100 B%

Condition 2 : pH 3 gradient 30 minutes

25 Colonne : Symmetry C18 3.5µm (2.1 x 50 mm) (Waters), Temp. colonne :25°C, Eluants : A : H<sub>2</sub>O + 0,005 % TFA / B : CH<sub>3</sub>CN + 0,005 % TFA, Débit :  
0.4ml/min. Gradient : 0 à 30 min 0 à 100% B et de 30 à 35 min 100 B%  
Post run : 6 min. Détection UV : 220 nm. Volume d'injection : 2µl d'une solution à 0,5 mg/ml

Condition 3 : pH 7 gradient 20 minutes

30 Colonne : X terra MS C18 3.5 µm (2.1x50 mm), Temp colonne : 20°C  
Eluants : A H<sub>2</sub>O + AcNH<sub>4</sub> (5 nM) + 3% CH<sub>3</sub>CN / B : CH<sub>3</sub>CN . Gradient 0 à 20 min 0 à 100% de B. Détection UV : 210 nm.

Condition GC Cl/CH4+ ) : ionisation Cl/CH4 +, 30 minutes

Colonne : Agilent HP-5MS 30 m x 250 µm film 0,25 µm d'épaisseur.  
Température 250 °C, Gaz vecteur : Helium, débit constant 1,4 ml/ min

59

- 41 -

*Spectrométrie de masse (MS)*

mode d'ionisation : Electrospray mode positif ESI+, Gamme de masse : 90-1500  
uma

- 5 Spray Chamber Gas temp. : 350°C Drying gas (N<sub>2</sub>) : 10.0 l/min Neb. pressure : 30  
psig Vcap : 4000 V

Les spectres RMN <sup>1</sup>H ont été obtenu en utilisant des Spectromètres RMN  
Bruker 250, 300 ou 400 MHz dans du DMSO-d<sub>6</sub>, en utilisant le pic du DMSO-d<sub>5</sub>  
10 comme référence. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million  
(ppm). Les signaux observés sont exprimés ainsi : s = singulet ; d = doublet ; t =  
triplet ; m = massif ou large singulet ; H = proton.

Les points de fusions inférieurs à 260°C ont été mesurés avec un appareil  
15 banc Koffler et les points de fusions supérieurs à 260°C ont été mesurés avec un  
appareil Buchi B-545.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre de type:  
Polarimeter Perkin-Elmer, energy 55μA.

- 20 **Exemple 1 : Chlorhydrate de 2-amino-1-ethyl-7-{4-[2-({[(2R)-1-(2-  
fluoroethyl)pyrrolidin-2-yl]methyl}amino)-2-oxoethyl]phenyl}-N-methyl-4-oxo-1,4-  
dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°27)**

1.1 : 6-chloro-2-(ethylamino)pyridine-3-carboxylic acid :

- 25 Une solution de 18,0 g (84,4 mmol) d'acide 2,6-dichloronicotinique dans  
180 ml (3,45 mol) d'une solution d'éthylamine à 70 % dans l'eau est chauffée à 50°C  
pendant 10 heures. L'excès d'amine est alors évaporé sous pression réduite, puis  
une solution aqueuse d'acide acétique à 10 % est additionnée jusqu'à la précipitation  
du produit. Le solide beige est essoré, rincé avec de l'eau froide et séché à l'étuve.  
30 On obtient 10,5 g du produit attendu. Rendement = 62 %. Point de fusion : 158-  
160°C. MH<sup>+</sup>: 201,1 (tr: 7.7 min, condition 1).

60

- 42 -

1.2 : 6-chloro-2-(ethylamino)pyridine-3-carbonyl fluoride

A une suspension de 10,5 g (52,3 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 1.1 dans le dichlorométhane (250 ml), 4,2 ml (52,3 mmol) de pyridine et 8,4 ml (99,6 mmol) de fluorure cyanurique sont ajoutés successivement. Le mélange est agité pendant 3 heures à température ambiante puis filtré. Le solide est rincé au dichlorométhane (100 ml) et le filtrat est lavé deux fois à l'eau glacée (60 ml). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrée sous pression réduite. 10,44 g de produit sont obtenus, sous forme d'huile orange. Rendement = 99 %. Le produit est utilisé sans purification dans l'étape suivante.

10

1.3 : 2-cyano-N-methylacetamide

A 10,9 g (353,6 mmol) d'une solution de méthylamine dans le THF refroidie à 0°C, 20 g (176,8 mmol) d'éthyle cyanoacétate sont ajoutés goutte à goutte puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le produit est purifié par recristallisation dans le toluène. 16,8 g de produit sont obtenus, sous forme d'un solide beige. Rendement = 96 %. Point de fusion = 99°C.

20

Méthode A (1.4 et 1.5 ci-après).

1.4 : 3-[6-chloro-2-(ethylamino)pyridin-3-yl]-2-cyano-3-hydroxy-N-methylprop-2-enamide

A une solution, refroidie à 0-5°C, de 9,80 g (100 mmol), du composé obtenu à l'issue de l'étape 1.3, dans 100 ml de DMF anhydre, 3,98 g (100 mmol) d'hydru de sodium à 60 % dans de l'huile minérale sont ajoutés par petites quantités. Après la fin du dégagement d'hydrogène, le mélange est agité pendant 10 minutes à température ambiante, puis refroidit à nouveau à 0-5°C. Une solution de 10,1 g (49,8 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 1.2, dans 60 ml de DMF, est additionnée et le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit puis 2,85 ml (49,8 mmol) d'acide acétique sont ajoutés. Le DMF est évaporé sous pression réduite puis le résidu est repris dans de l'eau et le produit est extrait deux

30

- 43 -

61

fois avec un mélange dichlorométhane : méthanol dans des proportions de 95 pour 5, puis une fois avec un mélange acétate d'éthyle : THF (2:1). Les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. On obtient 19,0 g de produit utilisé tel quel dans l'étape 5 suivante.

1.5 : 2-amino-7-chloro-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

Une solution de 19,0 g (49,8 mmol) du produit brut obtenu à l'issue de l'étape 10 1.4 dans 600 ml de n-butanol est chauffée pendant 48 heures à 110°C. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le solide obtenu est trituré dans du méthanol. Le solide est ensuite filtré et séché à l'étuve. On obtient 7,9 g du produit attendu sous forme de solide jaune pâle. Rendement = 57 %. Point de fusion : 283-286°C.  $\text{MH}^+$ : 281,2 ( $t_r$  = 6,99 min, condition 1)

15

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

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

20 A une solution refroidie à 0-5 °C de 0,48 g (4,9 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 1.3, dans du DMF anhydre (7 ml), 0,4 g (9,95 mmol) d'hydru de sodium à 60 % dans l'huile minérale sont ajoutés par petites portions. Le mélange est agité à cette température pendant dix minutes puis une solution de 1,0 g (4,93 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 1.2 dans du DMF anhydre (5 ml) est ajoutée.

25 Le mélange réactionnel est agité pendant 1 nuit à température ambiante puis 0,2 g (4,9 mmol) d'hydru de sodium à 60 % sont rajoutés par petites portions. L'agitation est poursuivie à cette température pendant 30 minutes puis 0,56 ml (9,8 mmol) d'acide acétique sont additionnés, suivi de 60 ml d'eau et le solide est filtré, rincé à l'eau puis séché à l'étuve. On obtient 1,30 g du produit attendu. Rendement = 94 %.

30 Point de fusion : 283-284°C.  $\text{MH}^+$ : 281,2 ( $t_r$  = 6,99 min, condition 1)

1.7 [7-amino-8-ethyl-6-(methylcarbamoyl)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-2-yl]boronic acid

- 44 -

Une suspension de 8 g (0,03 mol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 1.5 ou 1.6 (selon que la méthode A ou B a été employée), de 8,0 g (0,03 mol) de bis(pinacolato) diborane et de 8,5 g (0,08 mol) d'acétate de potassium dans le diméthylsulfoxyde (130 ml), est dégazée à l'argon pendant 15 minutes. 1,4 g (1,7 mmol) de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium(II), complexé avec du dichlorométhane (1 : 1) est additionné et le mélange est chauffé à 80°C pendant 30 minutes, sous argon, puis refroidi et dilué avec 1,1 l d'eau et acidifié à pH = 4 par ajout d'acide acétique (50 ml). Le mélange est filtré et le précipité noir est lavé à l'eau (40 ml) puis à l'éther (60 ml). Le résidu noir est repris dans 575 ml d'une solution NaOH (1N) et le mélange est filtré sur célite 545. Le filtrat est acidifié avec 60 ml d'acide acétique et le précipité est filtré, lavé à l'eau et à l'éther puis séché à l'étuve. 6,85 g de produit sont obtenu sous forme d'une poudre blanche. Rendement = 83%. Point de fusion : 335°C. MH<sup>+</sup>: 291,2 (tr= 5,3 min, condition 1) RMN <sup>1</sup>H (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm) : 11,69 (s, 1H); 11,12 (q, 1H, 4,67 Hz); 8,47 (s, 2H); 8,44 (d, 1H, 7,7Hz); 7,9(s, 1H); 7,75(d, 1H, 7,7Hz); 4,72 (m, 2H); 2,8 (d, 3H, 4,67 Hz); 1,22(t, 3H, 6,9 Hz).

#### 1.8: 1-trityl-D-prolinamide

A froid (bain de glace) et sous atmosphère inerte, 10 ml de triéthylamine (69,7 mmol) sont ajoutés à 5 g (33,2 mmol) de chlorhydrate de prolinamide en suspension dans le chloroforme (50 ml), 9,7 g (34,9 mmol) de chlorure de trityle sont ensuite additionnés par portion. La réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant 2 jours. Le mélange réactionnel est dissout dans le dichlorométhane (200 ml) et lavé successivement 2 fois avec une solution d'HCl (1N) (150 ml), à l'eau (150 ml), avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée (150 ml) et une solution de NaCl saturée (150 ml). La phase organique est séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans 20 ml d'éthanol chaud, 11 g du composé sont obtenus sous la forme de cristaux blancs. Rendement = 93 %. Point de fusion : 162°C

#### 1.9: 1-[(2R)-1-tritylpyrrolidin-2-yl]methanamine

- 45 -

A froid (bain de glace) et sous atmosphère inerte, 60 ml (61,6 mmol) d'une solution d'hydrure de lithium et d'aluminium (1N) dans le THF sont ajoutés goutte à goutte à 11 g (30,8 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 1.8 en suspension dans le THF (60 ml). Après addition le mélange réactionnel est chauffé 3 heures à 70°C, puis refroidi à 0°C. Sont alors additionnés goutte à goutte, successivement 2,8 ml d'eau (formation d'un précipité), 2,8 ml de solution de NaOH (1N) et 8,3 ml d'eau. Ce mélange est agité 30 minutes puis filtré, le solide est rincé au THF (10 ml) puis le filtrat est concentré sous pression réduite. 10 g de composé sont obtenus sous forme de poudre jaune vif et utilisé tel que dans l'étape suivante. Rendement = 95 %. Point de fusion : 100°C.

1,10: 2-(4-iodophenyl)-N-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl]acetamide

Sous atmosphère inerte et à température ambiante, 4 ml (43,8 mmol) de chlorure d'oxalyle sont ajoutés à 3,8 g (14,6 mmol) d'acide 4-iodophényle acétique en suspension dans le dichlorométhane (54 ml). Deux gouttes de DMF sont introduites et le mélange réactionnel est agité une heure à température ambiante, puis est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans le toluène et concentré à nouveau. Le chlorure d'acide ainsi obtenu est mis en solution dans le dichlorométhane (10 ml) et additionné goutte à goutte à 5 g (14,6 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 1.9 en suspension dans le dichlorométhane (30 ml) en présence de 2,45 g (29,2 mmol) de NaHCO<sub>3</sub>, à froid (bain de glace) et sous atmosphère inerte. Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante, puis filtré sur célite et concentré sous pression réduite. 8,5 g de produit sont obtenus sous forme de mousse jaune, et directement utilisés dans l'étape suivante sans purification. MH<sup>+</sup>: 586

8,5 g (14,6 mmol) de ce composé, obtenu à l'issue de l'étape précédente sont repris dans un mélange éthanol/ HCl 35% (41 ml / 3,2 ml) à froid (bain de glace). Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, repris dans l'eau (30 ml) et extrait à l'éther (30 ml x2). La phase aqueuse, refroidie, est basifiée à l'aide d'une solution de NaOH 35% versée goutte à goutte jusqu'à pH=10. Le produit est alors extrait au

- 46 -

dichlorométhane (100 ml x 6). La phase organique est séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrée et évaporée sous pression réduite. 4,6 g de composé sont obtenus, sous forme de poudre blanche.

Rendement = 92% pour les trois étapes. Point de fusion :  $120^\circ\text{C}$ .  $\text{MH}^+$  : 345 (tr: 4,65 min, condition 1)

1.11: N-[(2R)-1-(2-fluoroethyl)pyrrolidin-2-yl]methyl}-2-(4-iodophenyl)acetamide

- 10 Dans un tube scellé, 0,53 g de  $\text{NaHCO}_3$  (6,4 mmol) et 0,49 g de 1-iodo,-2-fluoroéthane (2,8 mmol) sont ajoutés à 0,88 g (2,6 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 1.10 en solution dans le DMF (6 ml). Le tube est scellé et chauffé à  $90^\circ\text{C}$  pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est refroidi puis le DMF est évaporé sous pression réduite, et le résidu obtenu est repris dans l'eau (10 ml) et extrait à
- 15 l'acétate d'éthyle (20 ml x 2). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol, 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), avec un gradient de 0% à 10% de méthanol. 0,82 g de composé sont obtenus, sous forme de poudre beige. Rendement= 85%. Point de fusion :  $96^\circ\text{C}$ .  $\text{MH}^+$  : 391 (tr: 5.1 min, condition 1)
- 20

1.12: Chlorhydrate de 2-amino-1-ethyl-7-[4-[2-[(2R)-1-(2-fluoroethyl)pyrrolidin-2-yl]methyl]amino)-2-oxoethyl]phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°27)

- 25 Dans un tube à sceller, 2,1 ml d'une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  saturée sont ajoutés à 0,19 g (0,51 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 1.11 et à 0,15 g (0,53 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 1.7 en solution dans un mélange de 1,2-diméthoxyéthane/éthanol 2/1 (6 ml). Après 15 minutes de dégazage à l'argon, 0,03 g (0,03 mmol) de Palladium tétrakistriphénylphosphine sont ajoutés.
- 30 Le milieu réactionnel est chauffé à  $100^\circ\text{C}$  pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, puis de l'eau (10 ml) est ajouté, le précipité formé est alors filtré, rincé à l'eau (5 ml X2), puis au dichlorométhane (5 ml X2) et séché à

- 47 -

l'étuve. Il est ensuite purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol, 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), avec un gradient de 0% à 10% de méthanol. 0,05 g de produit sont obtenus sous forme de poudre blanche. Les 0,05 g (0,1 mmol) de ce composé ainsi obtenus, sont mis en suspension dans 3 ml de méthanol, et 0,1 ml (0,1 mmol) d'une solution d'HCl (1N) dans l'éther sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante 30 minutes puis 5 ml d'éther sont ajoutés, le précipité formé est collecté par filtration et séché à l'étuve. 0,031g de produit sont obtenu sous forme de poudre blanche. Rendement de 19%.

Point de fusion : 180°C.  $\text{MH}^+$ : 509,3 (tr: 4.6 min, condition 1)

10 RMN  $^1\text{H}$  (400MHZ,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 11,71 (large s, 1H); 11,16 (d, 1H); 10,36 (large s, 1H); 8,61 (m, 1H); 8,53 (d, 1H, 8,1Hz); 8,16 (d, 2H, 8,3 Hz, ); 7,96 (s+d, 2H, 8,1 Hz); 7,47 (d, 2H, 8,3 Hz); 4,83 (large m, 2H); 4,61 (m, 2H); 3,84-3,37 (très large massif, 8H); 3,15 (m, 1H); 2,82 (d, 3H, 4,6 Hz); 2,15-1,68 (très large m, 4H); 1,33 (t, 3H, 6,9Hz).

15

**Exemple 2: Chlorhydrate de 2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-{4-[2-{{[4-(1-methylethyl)morpholin-3-yl]methyl}amino)-2-oxoethyl]phenyl}-4-oxo-1,4-dihydro-20 1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°32)**

2.1: 4-(1-methylethyl)morpholine-3-carboxamide

A une solution de 1,1 g (6,3 mmol) de morpholine-3-carboxamide (dont une synthèse est décrite dans WO2005026156, Hennequin L.F.A et coll) dans 25 l'acétonitrile (16 ml) 1,86 g (22,2 mmol) d'hydrogénocarbonate en poudre et 0,7 ml (7,0 mmol) d'iodure d'isopropyle sont ajoutés successivement puis le mélange est chauffé à 150°C sous micro-ondes pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, dilué avec du dichlorométhane (30 ml) et filtré sur célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite et 1,1 g de composé sont 30 obtenus sous forme de poudre beige, utilisés sans purification dans l'étape suivante. Rendement : 97%.  $\text{MH}^+$ : 173,2 (tr: 0,72 min, condition 1)

86

2.2 : Chlorhydrate de 1-[4-(1-methylethyl)morpholin-3-yl]methanamine

Sous atmosphère inerte à une solution de 1,1 g (6,15 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 2.1, dans le THF anhydre, 15,4 ml d'une solution (1M) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans le THF sont ajoutés goutte à goutte, puis le  
5 mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 2 heures, puis refroidi à température ambiante. 0,6 ml d'eau, 0,6 ml de soude (1N) et 1,8 ml d'eau sont additionnés lentement et successivement, puis le mélange réactionnel est agité 30 minutes à température ambiante, le précipité formé est éliminé par filtration, rincé au THF (20 ml), le filtrat est concentré sous pression réduite, puis 6,2 ml d'une solution  
10 d'HCl (1M) dans le diéthyle éther sont ajoutés, le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes puis concentré sous pression réduite. 1,0 g de composé chlorhydraté sont obtenus sous forme d'une poudre marron et utilisés sans purification dans l'étape suivante. Rendement : 86%. MH<sup>+</sup>: 159.4 (tr: 0.53 min, condition 1)

15

2.3 : ethyl [4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetate

Un mélange de 9,5 g (32,8. mmol) de (4-iodo-phényl)-acétate d'éthyle et de 9,16 g (36,1 mmol) de bispinacolatodiborane en solution dans le diméthylsulfoxyde anhydre (65 ml) est dégazé à l'argon 15 minutes, puis 27,8 g (98,4 mmol) d'acétate  
20 de potassium et 1,34 g (1,64 mmol) de palladium dichloro(phosphinoferrocène) sont ajoutés et le mélange réactionnel est chauffé à 55°C pendant 1h30 sous argon. Le mélange réactionnel est dilué avec 220 ml d'acétate d'éthyle, puis la phase organique est lavée trois fois avec de l'eau (200 ml), puis séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, et concentrée sous pression réduite. 10,8 g de composé sont obtenus sous forme d'une  
25 huile marron impure, mais utilisée telle que dans l'étape suivante. MH<sup>+</sup>: 291.2 (tr: 9.4 min, condition 1)

2.4 : ethyl {4-[7-amino-8-ethyl-6-(methylcarbamoyl)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-2-yl]phenyl}acetate

30 A 6,16 g (21,9 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 1.5 ou 1.6 (selon que la methode A ou B a été employée) et à 7,64 g (26,3 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 2.3 en solution dans un mélange de 1,2-diméthoxyéthane/ éthanol 2/1 (275 ml), 88 ml d'une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> saturée sont ajoutés. Après

- 49 -

15 minutes de dégazage à l'argon, 1,27 g (1,1 mmol) de Palladium tétrakistriphénylphosphine sont ajoutés. Le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, puis de l'eau (300 ml) est ajoutée, le précipité formé est alors filtré, rincé à l'eau (20 ml X2),  
 5 lavé avec de l'acétate d'éthyle (50 ml) puis séché sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. 5,3 g de produit sont obtenus sous forme de poudre blanche. Rendement : 59%. Point de fusion 195°C. MH<sup>+</sup>: 409,1 (tr: 5,89 min, condition 1)

2.5 : {4-[7-amino-8-ethyl-6-(methylcarbamoyl)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-2-yl]phenyl}acetic acid

A une suspension de 0,87 g (2,1 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 2.4 dans un mélange 1/1 /1 de THF/ méthanol/eau (12 ml), 0,134 g (3,2 mmol) d'hydroxyde de lithium sont ajoutés en une portion. Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 3 heures, puis refroidi à température ambiante. De l'eau  
 15 est ajoutée (10 ml) et le milieu est acidifié avec une solution d'HCl (1N) jusqu'à pH=2, le précipité formé est isolé par filtration et séché sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. 0,78 g de produit sont obtenus sous forme de poudre blanche. Rendement 96%. Point de fusion 260°C. MH<sup>+</sup> : 381,1 (tr: 6,74 min, condition 1)

20 2.6 : Chlorhydrate de 2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-{4-[2-({4-(1-methylethyl)morpholin-3-yl)methyl}amino)-2-oxoethyl]phenyl}-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°32)

Sous atmosphère inerte, 0,18 g de N,N-carbodiimidazole sont ajoutés à une suspension de 0,4 g (1,1 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 2.5 dans le  
 25 DMF (5 ml), le mélange réactionnel est agité à température ambiante 1 heure et demi puis 0,225 g (1,2 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 2.2 en solution dans le DMF (1 ml), et préalablement agité en présence de 0,13 g (1,3 mmol) de carbonate de sodium, sont ajoutés, puis le mélange est chauffé à 80°C pendant 2 heures. Le DMF est éliminé par évaporation sous pression réduite, puis le résidu est purifié par  
 30 flash chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/ méthanol /1% d'NH<sub>4</sub>OH), avec un gradient de 0% à 5% de méthanol. 0,3 g de produit sont obtenus, sous forme de poudre blanche. Rendement : 57%. MH<sup>+</sup>: 521.3

A une suspension de 0,28 g (0,54 mmol) de ce composé dans le méthanol (2 ml),

- 50 -

0,05 ml d'une solution concentrée d'HCl (35%) sont ajoutés. Le mélange est agité pendant une heure puis de l'éther diéthylique (10 ml) est ajouté, le solide formé est isolé par filtration puis séché sous vide. 0,26 g de produit chlorhydraté, sont obtenus sous forme d'une poudre orangée. Rendement 87%. Point de fusion 192°C. MH<sup>+</sup>:

5 521,3 (tr: 9,1 min, condition 2)

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

10

**Exemple 3: Chlorhydrate de 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{5-[2-oxo-2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]pyridin-2-yl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°19)**

15 3.1 : 2-(6-Chloro-pyridin-3-yl)-N-pyridin-2-yl-acetamide

Sous atmosphère inerte, 6,23 g (38,5 mmol) de N,N-carbodiimidazole sont ajoutés à une suspension de 6 g (35 mmol) d'acide 2-chloropyridyle acétique dans le THF anhydre (90 ml) à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 2 heures puis 5,43 g (57,7 mmol) de 2-aminopyridine sont  
20 ajoutés et le mélange est chauffé pendant 2 heures à reflux. 200 ml de dichlorométhane sont ajoutés au mélange réactionnel, refroidi à température ambiante, la phase organique ainsi obtenue est lavée avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis avec une solution aqueuse de soude (1N), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash  
25 chromatographie sur gel de silice (Eluant dichlorométhane / acétate d'éthyle de 0% à 70% d'acétate d'éthyle). 5,6 g de composé sont obtenus sous forme d'une poudre blanche. Rendement 65%. Point de fusion : 130°C. MH<sup>+</sup>: 248,1 (tr: 5,45 min, condition 1).

30 3.2: Chlorhydrate de 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{5-[2-oxo-2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]pyridin-2-yl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°19)

- 51 -

Même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 1, étape 1.12, à partir de 0,32 g (1,3 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 3.1, de 0,41 g (1,4 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 1.7, de 74 mg (0,06 mmol) de palladium tétrakistriphénylphosphine, de 14,5 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate dans un mélange de 1,2-diméthoxyéthane/éthanol (2/1) (19 ml), et de 0,26 ml d'une solution d'HCl (1M) dans l'éther, 0,095 g de produit chlorhydraté, sont obtenus sous forme d'une poudre jaune.  $MH^+$ : 458,3 (tr: 6,3 min, condition 1). Rendement : 16%. Point de fusion : 268-288°C(décomposition)

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 11,77(s, 1H); 11,3(s, 1H); 11,12(s, 1H); 8,74(d, 1H, 2Hz); 8,62(d, 1H, 8,1Hz); 8,49(d, 1H, 8,2Hz); 8,36(m, 1H); 8,35(d, 1H, 8,1Hz); 8,05(s+ dd, 2H, 2- 8,2Hz); 8(d, 1H, 8,4Hz); 7,9(dd, 1H, 7,2- 8,4Hz); 7,2(dd, 1H, 5,2- 7,2Hz); 6,33(2HCl); 4,64(m, 2H); 3,97(s, 2H); 2,82(s, 3H); 1,33(t, 3H, 6,8Hz).

15      **Exemple 4 : 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{6-[2-oxo-2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]pyridin-3-yl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°21)**

4.1 : 2-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-N-pyridin-2-yl-acetamide

20      Sous atmosphère inerte, à 0,26 g (0,95 mmol) d'acide (5-bromo-pyridin-2-yl)-acétique (dont une synthèse est décrite dans Tetrahedron, 1997, 53(24) 8257-8268 Gurnos J. et coll) en solution dans le THF anhydre (4 ml), sont ajoutés successivement 0,09 g (0,95 mmol) de 2-aminopyridine, 0,31 g (2,4 mmol) de diisopropyléthylamine et 0,35 g (1,1 mmol) de TBTU. Le mélange réactionnel est agité 3 heures à température

25      ambiante. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle (20 ml), puis la phase organique ainsi obtenue est lavée avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (15 ml) et avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate (15 ml), puis est séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur

30      gel de silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle, 1%  $NH_4OH$ ), avec un gradient de 0% à 20% d'acétate d'éthyle, 1%  $NH_4OH$ . 0,125 g de composé sont obtenus sous forme d'une poudre blanche. Rendement : 45%. Point de fusion :

- 52 -

131°C. MH<sup>+</sup>: 292-294 (tr: 6,1 min, condition 1)

4.2 : 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{6-[2-oxo-2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]pyridin-3-yl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°21)

Même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 1, étape 1.12, à partir de 0,42 g (1,4 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 4.1, de 0,46 g (1,6 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 1.7, de 83 mg (0,07 mmol) de palladium tétrakistriphénylphosphine, de 15 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate dans un mélange de 1,2-diméthoxyéthane/éthanol (2/1) (24 ml), 0,03 g de produit sont obtenus sous forme de poudre blanche. Rendement : 5%.  
Point de fusion : 266°C. MH<sup>+</sup> 458,1 (tr: 6,5 min, condition 1)  
RMN <sup>1</sup>H (400MHZ, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm) : 11,76 (s, 1H); 11,10 (q, 1H, 4,6 Hz); 10,78 (s, 1H); 9,32 (d, 1H, 2,3 Hz); 8,57 (d, 1H, 8,1Hz); 8,53 (dd, 1H, 2,3-8,2 Hz); 8,34 (d, 1H, 5Hz); 8,07 (d, 1H, 8,2Hz); 8,04 (d+s, 2H, 8,2 Hz); 7,78 (dd, 1H, 7,4-8,2 Hz); 7,59 (d, 1H, 8,1 Hz); 7,12 (dd, 1H, 5, 7,4Hz); 4,61 (m, 2H); 4,05 (s, 2H); 2,82 (d, 3H, 4,6 Hz); 1,3 (t, 3H, 6,8Hz).

**Exemple 5: Chlorhydrate de 2-amino-7-[4-(2-[[4-cyclopropylmorpholin-3-yl)methyl]amino]-2-oxoethyl)phenyl]-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°33)**

5.1 : 4-cyclopropylmorpholine-3-carboxamide

A 1,2 g (7,2 mmol) de chlorhydrate de morpholine-3-carboxamide (dont une synthèse est décrite dans WO2005026156, Hennequin L.F.A. et coll) en solution dans le méthanol (36 ml) 2,9 g de tamis moléculaire 3A , 4,3 g (72 mmol) d'acide acétique, 7, g (43,2 mmol) de 2(1-éthoxy-cyclopropyl)oxy]triméthylsilane et 4,4 g (31,7 mmol) de cyanoborohydrure de sodium sont ajoutés successivement. Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 3 heures et demie, puis, refroidi à température ambiante, il est filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite, puis le résidu est repris dans le dichlorométhane (200 ml) et lavé 3 fois avec une solution

- 53 -

aqueuse de NaOH (1N) (100 ml). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis concentrée sous pression réduite. 0,58 g de produit sont obtenus, sous forme d'une poudre blanche. Rendement 47%. Point de fusion 116°C. MH<sup>+</sup>: 171,2 (tr: 1,03 min, condition 1).

5

5.2 : 1-(4-cyclopropylmorpholin-3-yl)methanamine chlorhydratée

Sous atmosphère inerte, à une solution de 0,58 g (3,4 mmol) du composé, obtenu à l'issue de l'étape 5.1, dans le THF anhydre, refroidie à 0°C, 13,6 ml (13,6 mmol) d'une solution (1N) de triborohydure complexé au tétrahydrofurane dans le THF sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 3 h. 15 ml d'une solution (1N) d'HCl sont ajoutés sur le mélange réactionnel refroidi à température ambiante, après 30 min d'agitation la phase aqueuse est décantée et extraite 2 fois à l'éther (15 ml) puis alcalinisée par addition d'une solution (1N) de soude. La phase aqueuse est ensuite extraite à l'acétate d'éthyle 4 fois (20 ml) et au dichlorométhane 4 fois (20 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est repris dans du méthanol (4 ml) et 3,4 ml d'une solution d'HCl dans l'éther sont ajoutés, la solution est agitée 30 minutes puis 5 ml d'éther sont ajoutés, le solide formé est collecté par filtration et séché sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. 0,51 g de produit sont obtenus, sous forme d'une poudre blanche. Rendement 78%. MH<sup>+</sup>: 157,2 (tr: 0,4 min, condition 1).

5.3: Chlorhydrate de 2-amino-7-[4-(2-[(4-cyclopropylmorpholin-3-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl]phenyl]-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°33)

Même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 2, étape 2.6, à partir de 0,33 g (0,88 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 2.5, en suspension dans du DMF anhydre (5 ml), 0,15 g (0,92 mmol) de CDI sont ajoutés et le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h 40. En parallèle sous atmosphère inerte, à 0,22 g (0,97 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape 5.2, en solution dans le DMF (2 ml), 0,11 g (1,1 mmol) de carbonate de sodium sont ajoutés et le mélange est agité à TA pendant 2 h, puis le surnageant est prélevé et est additionné

72

- 54 -

goutte à goutte sur l'intermédiaire imidazolidine formé précédemment. Le mélange est ensuite chauffé à 80°C pendant 2 h. Le DMF est évaporé sous pression réduite, et le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol) avec un gradient de 0% à 5% de méthanol. 0,13 g de produit sont obtenus sous forme de poudre blanche. Rendement : 28%.

A 0,13 g (0,25 mmol) de ce composé, en solution dans 2 ml de méthanol, 0,02 g (0,3 mmol) d'une solution HCl concentrée à 35,6% sont ajoutés. Le mélange est agité à TA pendant 1 h, le solide formé est collecté par filtration, séché sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sous vide. 0,13 g de composé sont obtenus sous forme d'une poudre blanche. Rendement 92%. Point de fusion : 250°C. MH<sup>+</sup>: 519,2 (tr: 5,5 min, condition 1). RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11,74(s, 1H); 11,13(q, 1H, 4,6Hz); 10,33(s, 1H); 8,53(d, 1H, 8,1Hz); 8,38(s, 1H); 8,16(d, 2H, 8,1Hz); 8,0(s, 1H); 7,97(d, 1H, 8,1Hz); 7,45(d, 2H, 8,1Hz); 4,61(m, 2H); 4,03-3,79(m, 3H); 3,69-3,24(m, 8H); 2,95(m, 1H); 2,81(s, 3H); 1,32(t, 3H, 6,9Hz); 1,16-0,92(m, 4H).

15

**Exemple 6: Chlorhydrate de 2-amino-1-ethyl-7-{4-[2-({[(2S,4R)-1-ethyl-4-fluoropyrrolidin-2-yl]methyl}amino)-2-oxoethyl]phenyl}-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°26)**

20

6.1 : (4R)-1-ethyl-4-fluoro-L-prolinamide

Même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 2, étape 2.1, à partir de 0,88 g (5,2 mmol) de 4(R)-fluoro-2(S)-pyrrolinecarboxamide (dont une synthèse est décrite dans Bioorg Med Chem 12(23), 2004, 6053-6061, Fukushima H. et coll), de 0,90 g (5,7 mmol) d'iodure d'éthyle et de 1,53 g (18,3 mmol) de NaHCO<sub>3</sub> dans le DMF anhydre (17 ml), 0,84 g de produit sont obtenus sous forme de poudre blanche. Rendement : 100%. Point de fusion : 127°C. MH<sup>+</sup>: 161,2 (tr: 0,36 min, condition 1).

6.2 : 1-[(2S,4R)-1-ethyl-4-fluoropyrrolidin-2-yl]methanamine chlorhydratée

Même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 5, étape 5.2, à partir de 0,69 g (4,3 mmol) de composé obtenu à l'issue de l'étape 6.1, de 17,3 ml (17,3 mmol) d'une solution (1M dans le THF) de trihydrure de bore complexé au

30

- 55 -

tétrahydrofuranne, dans le THF anhydre (30 ml), puis de 4,3 ml d'une solution d'HCl (1M) dans l'éther, 0,33 g de produit sont obtenus sous forme d'huile jaune et utilisés sans autre purification dans l'étape suivante. Rendement : 52%.  $MH^+$ : 147,3 (tr: 0,36 min, condition 1).

5

6.3 : Chlorhydrate de 2-amino-1-ethyl-7-[4-[2-[(2S,4R)-1-ethyl-4-fluoropyrrolidin-2-yl]methyl]amino)-2-oxoethyl]phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°26)

Sous atmosphère inerte, à une suspension de 0,85 g (2,2 mmol) du composé  
10 obtenu à l'issue de l'étape 2.5, dans le dichlorométhane (9 ml), 0,45 g (4,4 mmol) de triéthylamine sont ajoutés. Le mélange est refroidi à 0°C (bain de glace) et 0,61 g (4,4 mmol) de fluorure de cyanuryle en solution dans (1 ml) de dichlorométhane sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité à TA pendant 3h30, puis dilué avec 30 ml de dichlorométhane, lavé avec 20 ml d'une solution de  $NaHCO_3$  saturée,  
15 préalablement refroidie, séché sur  $Na_2SO_4$ , filtré et concentré. Le fluorure d'acide obtenu est utilisé sans purification dans l'étape suivante.

A 0,24 g (1,6 mmol) de composé issu de l'étape 6.2 en solution dans du DMF anhydre (4 ml) 0,41 g (4,1 mmol) de triéthylamine sont ajoutés suivi de 0,63 g (1,7 mmol) du fluorure d'acide issu de l'étape précédente. Le mélange est agité à TA  
20 pendant une nuit, puis le DMF est évaporé sous vide, le résidu est repris dans du dichlorométhane (20 ml) et la phase organique est lavée avec une solution saturée de  $NaHCO_3$ , séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol), avec un gradient de 0% à 3% de méthanol. 0,075 g de  
25 composé sont obtenus sous forme d'une poudre blanche. Rendement : 9%.  $\alpha_D = -12$  (concentration 25 mg/ml dans le MeOH).  $MH^+$ : 509 (tr: 5,2 min, condition 1).

A 0,07 g (0,13 mmol) du composé issu de l'étape précédente en solution dans le méthanol (2,5 ml), 0,13 ml (0,13 mmol) d'une solution HCl (1M) dans l'éther sont ajoutés. Le mélange est agité à TA pendant 1 heure, concentré sous pression  
30 réduite. Le solide est trituré dans le dichlorométhane (2 ml), filtré et séché sous vide sur  $P_2O_5$ . 0,05 g de composé sont obtenus sous forme d'une poudre jaune claire. Rendement : 59%. Point de fusion 170°C.  $MH^+$ : 509,3 (tr: 5,2 min, condition 1).

RMN 1H (400MHZ, DMSO-  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 11,73(s1H); 11,12(m, 1H); 10,56(s,

- 56 -

1H); 8,59(t, 1H, 5,6Hz); 8,54(d, 1H, 8,1Hz); 8,16(d, 2H, 8,3Hz); 7,99(s, 1H); 7,96(d, 1H, 8,1Hz); 7,48(d, 2H, 8,3Hz); 5,41(dt, 1H, 4,9- 53,2Hz); 4,61(m, 2H); 3,9(m, 1H); 3,82-3,44(m, 6H); 3,38(m, 1H); 3,12(m, 1H); 2,82(m, 3H); 2,36(m, 1H); 2,02(m, 1H); 1,33(t, 3H, 6,8Hz); 1,24(t, 3H, 7,9Hz)

5

**Exemple 7 : Chlorhydrate de 2-amino-1-ethyl-7-{4-[2-({[(2S)-1-ethyl-4,4-difluoropyrrolidin-2-yl]methyl}amino)-2-oxoethyl]phenyl}-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°24)**

10 7.1 : 1-ethyl-4,4-difluoro-L-prolinamide

Même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 2, étape 2.1, à partir de 0,2 g (1,1 mmol) de 4,4-difluoro-2(S)-pyrrolinecarboxamide (dont une synthèse est décrite dans Bioorg Med Chem 12(23) 2004 6053-6061 Fukushima H. et coll), de 0,18 g (1,2 mmol) d'iodure d'éthyle et de 0,32 g (3,7 mmol) de NaHCO<sub>3</sub> dans le DMF anhydre (3,5 ml), 0,18 g de produit sont obtenus sous forme de poudre blanche. Rendement : 95%. Point de fusion : 138°C. MH<sup>+</sup>: 179.2 (tr: 1.25 min, condition 1).

7.2 : chlorhydrate de 1-[(2S)-1-ethyl-4,4-difluoropyrrolidin-2-yl]methanamine:

Même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 2, étape 5.2, à partir de 0,18 g (1 mmol) de composé issue de l'étape 7.1, de 8,2 ml (8,2 mmol) d'une solution (1M dans le THF) de trihydrure de bore complexé au tétrahydrofurane, dans le THF anhydre (12 ml), et de 2 ml d'une solution (1M) d'HCl dans l'éther, 0,2 g de produit sont obtenus sous forme d'une poudre grise et utilisés sans autre purification. Rendement: 100%. MH<sup>+</sup> : non détectable

25

7.3 : Chlorhydrate de 2-amino-1-ethyl-7-{4-[2-({[(2S)-1-ethyl-4,4-difluoropyrrolidin-2-yl]methyl}amino)-2-oxoethyl]phenyl}-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°24)

30 Sous atmosphère inerte, à 0,32 g (0,85 mmol) de composé obtenu à l'issue de l'étape 2.5 en suspension dans le DMF anhydre (4 ml), sont successivement ajoutés 0,37 ml (3,8 mmol) de diisopropyléthylamine puis une solution dans le DMF

- 57 -

(2 ml) de 0,20 g (0,85 mmol) du composé issue de l'étape 7.2 en présence de 0,3 ml (1,7 mmol) de diisopropyléthylamine, à ce mélange réactionnel, refroidi par un bain de glace, sont ajoutés 0,31 g (0,9 mmol) de TBTU. Le mélange réactionnel est agité 6 heures à 70°C, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle, 1% NH<sub>4</sub>OH), avec un gradient de 0% à 100% d'acétate d'éthyle, 1% NH<sub>4</sub>OH. 0,087 g de composé sont obtenus sous forme d'une poudre rosée

A 0,087 g (0,17 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape précédente, en solution dans 2 ml de méthanol, 0,17 ml (0,17 mmol) d'une solution d'HCl (1M dans l'éther) sont ajoutés. Le mélange est agité à TA pendant 1 h, puis 5 ml d'éther sont ajoutés et le solide formé est collecté par filtration, séché sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sous vide. 0,065 g de produit sont obtenus sous forme de poudre rosée. Rendement : 70%. Point de fusion : 266°C. MH<sup>+</sup> : 527,3 (tr: 6,04 min, condition 1).

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

**Exemple 8 : Chlorhydrate de 2-amino-1-ethyl-7-[4-(2-[[4-ethylmorpholin-3-yl)methyl]amino]-2-oxoethyl)phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°22)**

8.1 : 4-Ethyl-morpholine-3-carboxamide:

Même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 2, étape 2.1, à partir de 0,2 g (1,1 mmol) de morpholine-3-carboxamide (dont la synthèse est décrite dans WO2005026156, Hennequin L.F.A. et coll), de 0,18 g (1,2 mmol) d'iodure d'éthyle et de 0,32 g (3,7 mmol) de NaHCO<sub>3</sub> dans le DMF anhydre (3,5 ml), 0,18 g de produit sont obtenus sous forme de poudre blanche. Rendement : 95%. Point de fusion : 127°C. MH<sup>+</sup> : 159,3 (tr: 0,35 min, condition 1).

8.2 : 1-(4-ethylmorpholin-3-yl)methanamine

- 58 -

Sous atmosphère inerte, à 0,06 g (0,38 mmol) de composé issue de 8.1 en solution dans le THF anhydre, 0,76 ml (0,76 mmol) d'une solution (1M) dans le THF d'hydrure de lithium et d'aluminium sont ajoutés puis le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 5 h. Au mélange refroidi à TA, 28 µl d'eau, 28 µl de soude (1N), 84 µl d'eau sont ajoutés successivement pour former un « cake ». Le mélange est agité vigoureusement pendant 30 minutes puis le précipité est éliminé par filtration. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 0,06 g de produit sous forme d'une huile incolore, qui est utilisée sans purification dans l'étape suivante.

10 Rendement : 100%.

RMN <sup>1</sup>H (300MHZ, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm) : 3,82(m, 2H); 3,61(m, 2H); 2,92(m, 2H); 2,77(m, 2H); 2,4(m, 3H); 1,53(s, 2H); 1.1(t, 3H, 7.5Hz).

15 8.3 : Chlorhydrate de 2-amino-1-ethyl-7-[4-(2-[(4-ethylmorpholin-3-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl]phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

Même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 7, étape 7.3, à partir de 0,14 g (0,37 mmol) de composé issu de l'étape 2.5, de 0,05 g (0,37 mmol) du composé issu de l'étape 8.2, de 0,13 g (0,4 mmol) de TBTU et de 0,12 g (0,92 mmol) de diisopropyléthylamine dans le DMF anhydre (4 ml), et de 0,17 ml d'une solution d'HCl (1M) dans l'éther. 0,07 g de produit sont obtenus sous forme de poudre blanche. Rendement : 50%. Point de fusion : 190°C. MH<sup>+</sup>: 507,1 (tr: 5,4 min, condition 1).

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

30 **Exemple 9: 1-ethyl-7-[5-(2-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl]thiophen-2-yl]-N,2-dimethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°52)**

9.1 : (5-chlorothiophen-2-yl)acetic acid

A 19,7 g (158,8 mmol) de FAMSO, 1,2 g (29,8 mmol) d'hydroxyde de sodium en poudre sont ajoutés, le mélange est chauffé à 70°C pendant 30 min puis 3 g (19,8 mmol) de 5-chloro-2-thiophenecarboxaldéhyde sont ajoutés et le mélange est chauffé de nouveau à 70°C pendant une nuit. A température ambiante, 850 ml d'eau sont ajoutés puis la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 fois 430 ml). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. 6,7 g de produit sont obtenus sous forme d'une huile marron et sont utilisés sans purification dans l'étape suivante.

MH<sup>+</sup> : 253 (tr : 7,6 min condition 1)

A 6,7 g du composé obtenu à l'issue de l'étape précédente, en solution dans l'éthanol (44 ml), 33 ml (132 mmol) d'une solution d'HCl (4M) dans le dioxanne sont ajoutés et le mélange est chauffé à 80°C pendant 2h15. Le mélange refroidi à TA, est dilué avec de l'acétate d'éthyle (400 ml) et lavé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (350 ml), puis de NaCl (200 ml), la phase organique est ensuite séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : heptane/dichlorométhane), avec un gradient de 0% à 50% de dichlorométhane. 1,93 g de produit sont obtenus sous forme d'une huile marron. Rendement : 32%. MH<sup>+</sup> : 205,1 (tr : 5,33 min condition 1)

A 1,93 g (6,6 mmol) du composé obtenu à l'issue de l'étape précédente, en solution dans un mélange de solvant (THF/ méthanol/ eau 1/ 1/ 1) (33 ml), 0,97 g (23,1 mmol) d'hydroxyde de lithium monohydraté sont ajoutés. Le mélange est chauffé à 70°C pendant 2 h, refroidi à TA et acidifié jusqu'à pH= 1 par addition de 23 ml d'une solution aqueuse d'HCl (1N) puis extrait au dichlorométhane (2 fois 30 ml). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. 1,44 g de produit sont obtenus sous forme d'une poudre marron et sont utilisés sans purification dans l'étape suivante. MH<sup>+</sup> : 176 (tr : 12,3 min condition GC Cl/CH<sub>4</sub>+).

78

- 60 -

9.2 : 2-(5-chlorothiophen-2-yl)-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]acetamide:

Même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 4, étape 4.1, à partir de 1,77 g (10 mmol) de composé obtenu à l'issue de l'étape précédente, de 5,4 g (40 mmol) de 1-éthylpyrrolidinylméthylamine, de 6,4 g (20 mmol) de TBTU et de 2,58 g (20 mmol) de diisopropyléthylamine dans le DMF anhydre (100 ml). 1,62 g de produit sont obtenus sous forme de poudre blanche. Rendement : 56%. Point de fusion :  $MH^+$ : 287,1 (tr: 4,1 min, condition 1).

10 9.3 1-ethyl-7-[5-(2-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl]thiophen-2-yl]-N,2-dimethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°52)

Même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 1, étape 1.12, à partir de 1 g (3,5 mmol) de composé obtenu à l'issue de l'étape 9.2, de 1,3 g (4,5 mmol) de composé obtenu à l'issue de l'étape 1.7, de 0,24 g (0,2 mmol) de palladium tetrakis(triphénylphosphine) et de 14 ml d'une solution  $NaHCO_3$  saturée, dans un mélange de DME/ EtOH/ 2/1 (35 ml). 0,05 g de produit sont obtenus sous forme de poudre blanche. Rendement : 2 %. Point de fusion : 250°C.  $MH^+$ : 497 (tr: 5,3 min, condition 1).

20 RMN  $^1H$  (400MHZ,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 11,7(s, 1H); 11,1(q, 1H, 4,5Hz); 8,43(d, 1H, 8,3Hz); 8,0 (m, 1H); 7,95 (large s, 1H); 7,82(d, 1H, 8,3Hz); 7,80(d, 1H, 3,7Hz); 7,0(d, 1H, 3,7Hz); 4,5 (m, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,27 (m, 1H); 3,01 (m, 1H); 2,89 (m, 1H); 2,8(t, 3H, 4,5Hz); 2,76 (m, 1H); 2,42 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 1,76 (m, 1H); 1,61 (m, 2H); 1,48 (m, 1H); 1,3 (t, 3H, 6,9Hz); 1,01 (t, 3H, 7,2Hz);

25

**Exemple 10 : Chlorhydrate de 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-[4-[2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]phenyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé 64)**

30

10.1 N-[2-(4-bromophenyl)ethyl]pyridin-2-amine

Dans un tube scellé un mélange de 1,9 g (20,4 mmol) de 2-aminopyridine et

89

- 61 -

6,1 g (30,6 mmol) de 4-bromophénéthyle amine en solution dans du butanol (10 ml) est chauffé à 230°C pendant 1h sous micro-ondes. Le mélange refroidi à température ambiante est versé sur de l'eau (50 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle (3 fois 100 ml), les phases organique regroupées sont séchées sur sulfate de sodium, 5 filtrées et concentrées. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/ Acétate d'éthyle, de 0% à 50% d'acétate d'éthyle), 1,4 g de produit sont obtenus sous forme d'une poudre blanche. Rendement : 24%. Point de fusion : 71°C.  $MH^+$  : 278,1 (tr : 3.71 min, condition 1).

10

10.2 : Chlorhydrate de 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-[4-[2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]phenyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé 64)

Même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 1, étape 1.12, à partir 15 de 0.3 g (1,1 mmol) de composé obtenu à l'issue de l'étape 10.1, de 0,345 g (1,2 mmol) de composé obtenu à l'issue de l'étape 1.7, de 0,06 g (0,05 mmol) de palladium tetrakis(triphénylphosphine) et de 4,7 ml d'une solution  $NaHCO_3$  saturée, dans un mélange de DME/ EtOH/ 2/1 (15 ml). 0,12 g de produit ainsi obtenus sont repris dans le méthanol (3 ml) et 0,03 ml HCl concentré 36% sont ajoutés. 0,130 g de 20 produit sont obtenus sous forme de poudre blanche. Rendement : 25 %. Point de fusion : 242°C.  $MH^+$  : 497 (tr : 5,33 min, condition 1).

RMN  $^1H$  (400MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 13,7(s, 1H); 11,73(m, 1H); 11,12(q, 1H, 4,5Hz); 8,9(s, 1H); 8,52(d, 1H, 8,1Hz); 8,17(d, 2H, 8,3Hz); 8,02 (large s, 1H); 7,96(d, 1H, 8,1Hz); 7,89(m, 1H); 7,51(d, 2H, 8,3Hz); 7,08(d, 1H, 9,1Hz); 6,84(large t, 1H, 25 6,7Hz); 4,6(m, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,01 (t, 2H, 7,2Hz); 2,81 (d, 3H, 4,5Hz); 1,32 (t, 3H, 6,9Hz).

Les composés 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 23, 25, 28, 30, 31, 45, 46, 47, 51, 52, 56, 62, 63 et 64 ont été synthétisés suivant la voie de 30 synthèse décrite dans l'exemple 1. Les composés 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 48, 49, 50, 53, 54, et 55 ont été synthétisés suivant la voie de synthèse décrite dans l'exemple 2. Les composés 29, 34 et 43 ont été synthétisés suivant la voie de

80

- 62 -

synthèse décrite dans l'exemple 3.

Les tableaux qui suivent illustrent les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention.

5

Le tableau 1 illustre des composés de formule (Ia) correspondant à des composés de formule (I) pour lesquels U représente un groupe carbonyle et R6 =  $-(CH_2)_n-L$

10

Le tableau 2 illustre des composés de formule (Ib) correspondant à des composés de formule (I) pour lesquels U représente un groupe carbonyle, Y, V et W représentent un groupe  $-CH-$ , Z représente un atome de carbone, R7 représente un atome d'hydrogène et R6 =  $-(CH_2)_n-L$ .

15

Le tableau 3 illustre des composés de formule (Ic) correspondant à des composés de formule (I) pour lesquels U représente un groupe  $-CH_2-$ , Z, Y, V et W représentent un groupe  $-CH-$ , R7 représente un atome d'hydrogène, et R6 =  $-(CH_2)_n-L$ .

20

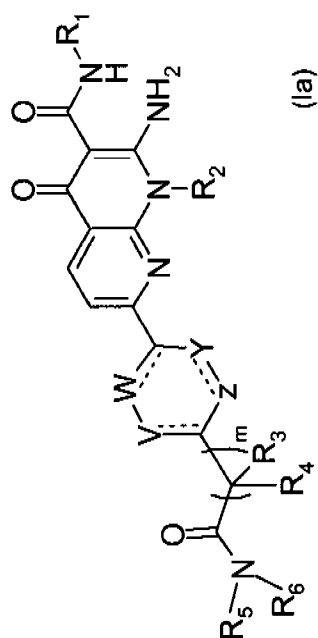
Dans ces tableaux :

- dans la colonne « sel », « - » représente un composé sous forme de base libre, alors que « HCl » représente un composé sous forme de chlorhydrate et le rapport entre parenthèses est le rapport (acide:base),

25 - Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu et i-Bu représentent respectivement des groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle et isobutyle, et

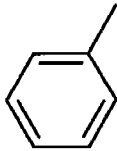
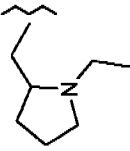
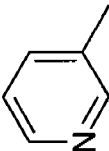
- Ph et Bn représentent respectivement des groupes phényle et benzyle.

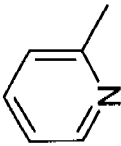
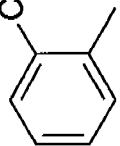
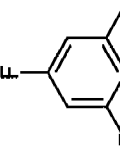
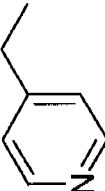
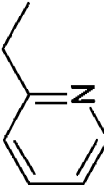
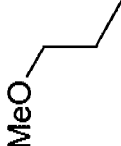
Tableau 1 :



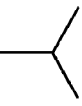
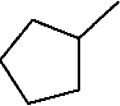
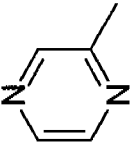
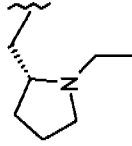
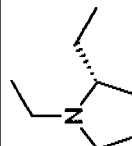
Avec  $R6 = (CH_2)_n-L$ ,

(\*) condition LC/UV/MS, si elles ne sont pas mentionnées, ce sont les conditions 1 qui sont utilisées.

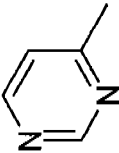
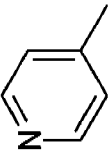
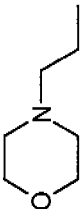
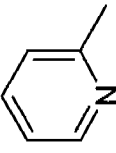
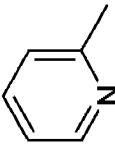
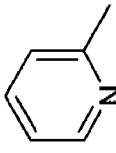
| N° | m | n | R1  | R3 | R4 | R5  | R6                                                                                    | R2 | V  | W  | Y  | Z  | Sel           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureté<br>MH+ | Point de<br>fusion (°C) |
|----|---|---|-----|----|----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 1  | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H   |   | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 7.2 (3)<br>97%<br>456.36            | 299                     |
| 2  | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | CH3 |  | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 9.6<br>94.5%<br>505.4               | 138                     |
| 3  | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H   |  | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 6.4(3)<br>100%<br>457               | 270                     |

| N° | m | n | R1  | R3 | R4 | R5 | R6                                                                                    | R2 | V  | W  | Y  | Z  | Sel           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureté<br>MH+ | Point de<br>fusion (°C) |
|----|---|---|-----|----|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 4  | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 6.7 (3)<br>95.6%<br>457             | 258                     |
| 5  | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 7.9 (3)<br>96%<br>490               | >260                    |
| 6  | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 8.1<br>100%<br>492                  | >260                    |
| 7  | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 4.9 (3)<br>97%<br>471.1             | 230                     |
| 8  | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 5.1 (3)<br>96%<br>471.1             | 268                     |
| 9  | 1 | 2 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 6.2<br>98.4%<br>438.5               | 262                     |

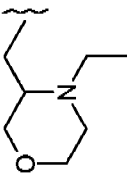
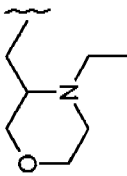
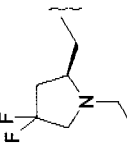
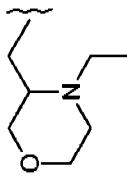
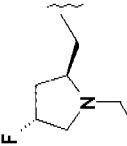
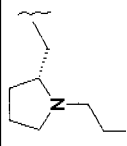
83

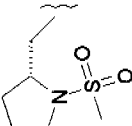
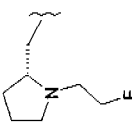
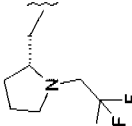
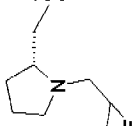
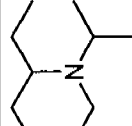
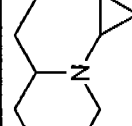
| N° | m | n | R1  | R3 | R4 | R5 | R6                                                                                    | R2 | V  | W  | Y  | Z  | Sel | LCMS<br>tr min (*)<br>pureté<br>MH+ | Point de<br>fusion (°C) |
|----|---|---|-----|----|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|-----|-------------------------------------|-------------------------|
| 10 | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -   | 6.3<br>96.5%<br>420.3               | >260                    |
| 11 | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -   | 6.6<br>99.2%<br>422.5               | 315                     |
| 12 | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -   | 14.3(2)<br>98.7%<br>448.3           | 300                     |
| 13 | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -   | 6.6<br>97%<br>458.3                 | 290                     |
| 14 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |   | Et | CH | CH | CH | CH | -   | 4.8<br>97.4%<br>491.3               | 270                     |
| 15 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | -   | 4.8<br>97.9%<br>491.3               | 262                     |

84

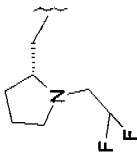
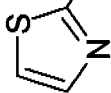
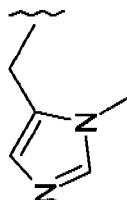
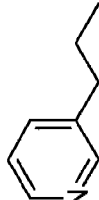
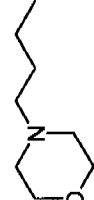
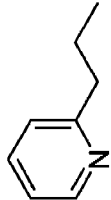
| N° | m | n | R1  | R3 | R4  | R5 | R6                                                                                    | R2 | V  | W  | Y  | Z  | Sel           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureté<br>MH+ | Point de<br>fusion (°C) |
|----|---|---|-----|----|-----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 16 | 1 | 0 | CH3 | H  | H   | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 6.5.9<br>6.5%<br>458.3              | >280                    |
| 17 | 1 | 0 | CH3 | H  | H   | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 5.07<br>96%<br>457.3                | 250                     |
| 18 | 1 | 2 | CH3 | H  | H   | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 5.34<br>100%<br>493.2               | 220-222                 |
| 19 | 1 | 0 | CH3 | H  | H   | H  |    | Et | CH | CH | N  | CH | HCl<br>(1.15) | 6.3<br>97.7%<br>458.3               | 268-288                 |
| 20 | 1 | 0 | CH3 | H  | CH3 | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 7.7<br>97.7%<br>471.1               | 188                     |
| 21 | 1 | 0 | CH3 | H  | H   | H  |  | Et | CH | CH | CH | N  | -             | 6.5<br>96.3%<br>458.1               | 266                     |

85

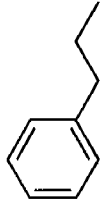
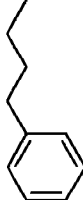
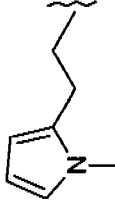
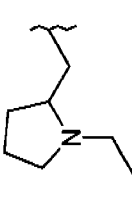
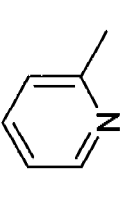
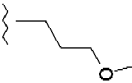
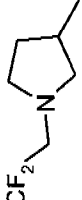
| N° | m | n | R1  | R3 | R4  | R5 | R6                                                                                    | R2 | V  | W  | Y  | Z  | Sel           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureté<br>MH+ | Point de<br>fusion (°C) |
|----|---|---|-----|----|-----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 22 | 1 | 1 | CH3 | H  | H   | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.15) | 5.4<br>95%<br>507.1                 | 188-190                 |
| 23 | 1 | 1 | CH3 | H  | H   | H  |    | Et | CH | CH | CH | N  | HCl<br>(1.07) | 4.6<br>97.8%<br>508.4               | 199                     |
| 24 | 1 | 1 | CH3 | H  | H   | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 6.04<br>100%<br>527.3               | 266                     |
| 25 | 1 | 1 | CH3 | H  | CH3 | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 5.7<br>96.5%<br>521.3               | 190                     |
| 26 | 1 | 1 | CH3 | H  | H   | H  |   | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 5.2<br>96.7%<br>509.3               | 170                     |
| 27 | 1 | 1 | CH3 | H  | H   | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | HC<br>(1.07)  | 4.64<br>509.3                       | 180                     |

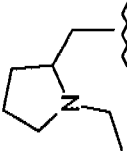
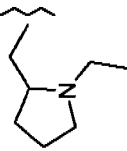
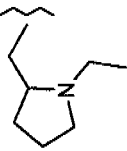
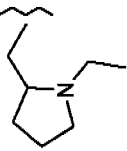
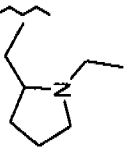
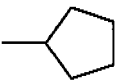
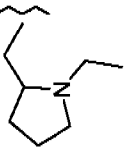
| N° | m | n | R1  | R3 | R4 | R5 | R6                                                                                    | R2 | V  | W  | Y  | Z  | Sel           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureté<br>MH+ | Point de<br>fusion (°C) |
|----|---|---|-----|----|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 28 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 6.7<br>97.2%<br>541.2               | >260                    |
| 29 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | N  | CH | HCl<br>(1.07) | 4.97<br>92%<br>510.2                | 194                     |
| 30 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 7.1<br>99.1%<br>545.2               | >260                    |
| 31 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 9.8 (2)<br>96.4%<br>527.3           | 214-228                 |
| 32 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |   | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 9.1 (2)<br>93.2%<br>521.3           | 192                     |
| 33 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 5.5<br>97.8%<br>519.2               | 250                     |

25

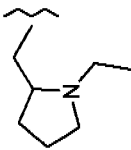
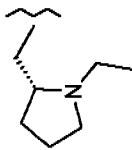
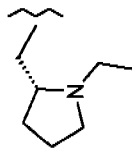
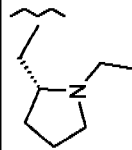
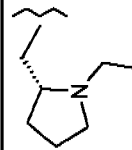
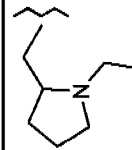
| N° | m | n | R1  | R3 | R4 | R5 | R6                                                                                    | R2 | V  | W  | Y  | Z  | Sel           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureté<br>MH+ | Point de<br>fusion (°C) |
|----|---|---|-----|----|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 34 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | N  | CH | HCl<br>(1.07) | 5.2<br>92.1%<br>528.2               | 260                     |
| 35 | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 7.2<br>94.4%<br>463.2               | 303                     |
| 36 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 5.2<br>96.3%<br>474.2               | 270                     |
| 37 | 1 | 2 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 5.4<br>98.7%<br>485.2               | 222                     |
| 38 | 1 | 3 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 5.2<br>98.2%<br>507.2               | 196                     |
| 39 | 1 | 2 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 5.4<br>96.5%<br>485.2               | 248                     |

87

| N° | m | n | R1  | R3 | R4 | R5 | R6                                                                                    | R2                                                                                   | V  | W  | Y  | Z  | Sel           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureté<br>MH+ | Point de<br>fusion (°C) |
|----|---|---|-----|----|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|---------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 40 | 1 | 2 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et                                                                                   | CH | CH | CH | CH | -             | 7.7<br>99.3%<br>484.2               | 270                     |
| 41 | 1 | 3 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et                                                                                   | CH | CH | CH | CH | -             | 8.3 (3)<br>97.1%<br>498.3           | 278                     |
| 42 | 1 | 2 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et                                                                                   | CH | CH | CH | CH | -             | 7.3<br>96.4%<br>487.2               | 252                     |
| 43 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et                                                                                   | CH | S  | N  | -  | HCl<br>(1.07) | 5.1<br>96.2%<br>498.2               | 228                     |
| 44 | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |  |  | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 6.45<br>99.8%<br>501.3              | 230                     |
| 45 | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et                                                                                   | CH | CH | CH | CH | -             | 5.4<br>98%<br>513.2                 | 267                     |

| N° | m | n | R1               | R3 | R4 | R5 | R6                                                                                    | R2                                                                                    | V  | W  | Y  | Z  | Sel | LCMS<br>tr min (*)<br>pureté<br>MH+ | Point de<br>fusion (°C) |
|----|---|---|------------------|----|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|-----|-------------------------------------|-------------------------|
| 46 | 2 | 1 | CH3              | H  | H  | H  |    | Et                                                                                    | CH | CH | CH | CH | -   | 9.8(2)<br>97.6%<br>505.4            | 218                     |
| 47 | 3 | 1 | CH3              | H  | H  | H  |    | Et                                                                                    | CH | CH | CH | CH | -   | 5.7<br>97.6%<br>519.4               | 230                     |
| 48 | 1 | 1 | $-(CH_2)_2-CH_3$ | H  | H  | H  |    | Et                                                                                    | CH | CH | CH | CH | -   | 5.9<br>96.8%<br>519.4               | 264                     |
| 49 | 1 | 1 | CH3              | H  | H  | H  |    | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                       | CH | CH | CH | CH | -   | 5.6<br>97.1%<br>545.2               | 300                     |
| 50 | 1 | 1 | CH3              | H  | H  | H  |  |  | CH | CH | CH | CH | -   | 5.7<br>98.7%<br>531.4               | 222                     |
| 51 | 4 | 1 | CH3              | H  | H  | H  |  | Et                                                                                    | CH | CH | CH | CH | -   | 5.9<br>94.2%<br>533.4               | 180                     |

90

| N° | m | n | R1  | R3                                                                                  | R4 | R5 | R6                                                                                    | R2    | V   | W  | Y  | Z  | Sel           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureté<br>MH+ | Point de<br>fusion (°C) |
|----|---|---|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|----|----|----|---------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 52 | 1 | 1 | CH3 | H                                                                                   | H  | H  |    | Et    | -   | S  | CH | CH | -             | 5.3<br>98%<br>497                   | 250                     |
| 53 | 1 | 1 | CH3 | H                                                                                   | H  | H  |    | IsoBu | CH  | CH | CH | CH | -             | 5.66<br>98.9%<br>519.3              | 233                     |
| 54 | 1 | 1 | CH3 |  |    | H  |    | Et    | CH  | CH | CH | CH | -             | 5.8<br>99.3%<br>517.2               | 189                     |
| 55 | 1 | 1 | CH3 | H                                                                                   | H  | H  |    | Et    | -   | N  | CH | S  | -             | 5.06<br>99.6%<br>498.2              | 214                     |
| 56 | 1 | 1 | CH3 | H                                                                                   | H  | H  |   | Et    | CH  | CF | CH | CH | -             | 5.47<br>98%<br>509.2                | 253                     |
| 57 | 1 | 1 | CH3 | H                                                                                   | H  | H  |  | Et    | CCl | CH | CH | CH | HCl<br>(1.07) | 5.58<br>96.6%<br>525.2              | 228                     |

91

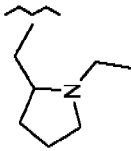
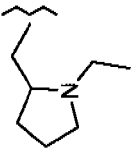
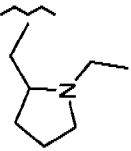
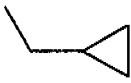
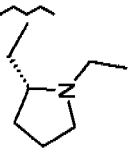
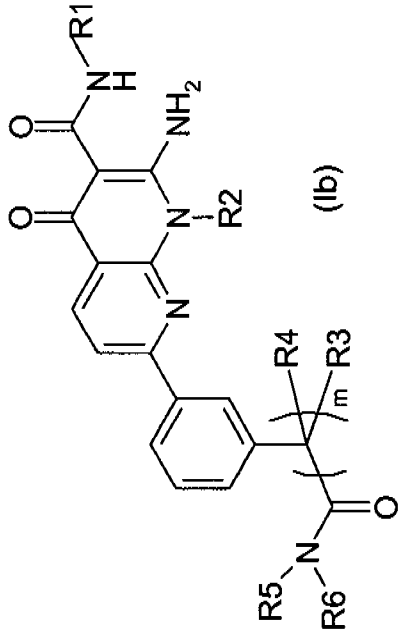
| N° | m | n | R1  | R3 | R4 | R5 | R6                                                                                  | R2                                                                                  | V    | W    | Y  | Z  | Sel | LCMS<br>tr min (*)<br>pureté<br>MH+ | Point de<br>fusion (°C) |
|----|---|---|-----|----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------|----|----|-----|-------------------------------------|-------------------------|
| 58 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et                                                                                  | CF   | CH   | CH | CH | -   | 5.45<br>93.2%<br>509.2              | 275                     |
| 59 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et                                                                                  | CCH3 | CH   | CH | CH | -   | 5.51<br>96%<br>505.2                | 277                     |
| 60 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |  |  | CH   | CH   | CH | CH | -   | 5.59<br>98.3%<br>517.2              | 260                     |
| 61 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et                                                                                  | CH   | CCH3 | CH | CH | -   | 5.52<br>92%<br>505.2                | 178                     |

Tableau 2 :

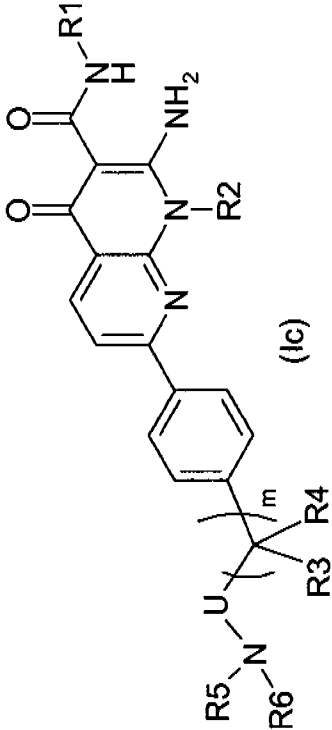


Avec Y, V, W représentent un groupe –CH–, Z représente un atome de carbone, R7 représente un atome d'hydrogène et R6 = –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–L  
(\*) condition LC/UV/MS, si elles ne sont pas mentionnées, ce sont les conditions 1 qui sont utilisées.

| N° | m | n | R1  | R3 | R4 | R5 | R6 | R2 | Sel           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureté MH+ | Point de<br>fusion (°C) |
|----|---|---|-----|----|----|----|----|----|---------------|----------------------------------|-------------------------|
| 62 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | HCl<br>(1.07) | 5.4<br>97.7%<br>491.4            | 213                     |
| 63 | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | HCl<br>(1.07) | 6.3<br>99.6%<br>457.3            | 176                     |

93

Tableau 3 :



5 Avec U = -CH<sub>2</sub>-, V, W représentent un atome de carbone, R7 représente un atome d'hydrogène et R6 = -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L  
(\*) condition LC/UV/MS, si elles ne sont pas mentionnées, ce sont les conditions 1 qui sont utilisées.

| N° | m | n | R1  | R3 | R4 | R5 | R6 | R2 | Sel           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureté MH+ | Point de<br>fusion (°C) |
|----|---|---|-----|----|----|----|----|----|---------------|----------------------------------|-------------------------|
| 64 | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | HCl<br>(1.07) | 5.57<br>97.5%<br>443.2           | 242                     |

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet inhibiteur de protéine à activité tyrosine kinases.

A titre d'exemple, leurs effets inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de PDGF-R et/ou Flt-3, ont été mesurés in vitro dans des modèles cellulaires.

5

L'activité inhibitrice vis à vis des récepteurs PDGF ou Flt-3 est donnée par la concentration qui inhibe 50% de l'activité de prolifération respectivement des cellules Baf3 tel/PDGF ou MV4-11.

10       **Mesure de l'inhibition de l'activité tyrosine kinase du récepteur au PDGF beta (PDGF-R $\beta$ ) (Baf-3 tel/PDGFR $\beta$ ) :**

Ce test consiste à évaluer les effets des composés sur l'activité tyrosine kinase du récepteur PDGF beta.

L'effet d'inhibition des composés selon l'invention envers l'activité tyrosine kinase du récepteur PDGF-R a été évalué sur la lignée cellulaire murine hématopoïétique BaF/3 transfectée avec un plasmide codant pour la protéine de fusion Tel/PDGF-R beta. Cette protéine de fusion est retrouvée dans les leucémies chroniques myéloïdes myélomonocytaires (CMML). Elle comprend la partie N-Terminale du facteur de transcription Tel et la partie transmembranaire et intracellulaire du récepteur PDGF-R beta. Cette protéine de fusion est présente sous forme dimérisée (présence d'un domaine d'oligomérisation dans la partie N-Terminale de Tel) et de ce fait conduit à l'activité constitutive du domaine kinase de PDGF-R beta. Cette lignée BaF3 Tel/PDGF a été décrite dans la littérature à plusieurs reprises et notamment de façon détaillée dans l'article de M CARROLL *et coll*, PNAS, 1996, 93, 14845-14850, M CARROLL *et coll.*, Blood 2002, 99, 14845-14850.

Les cellules BaF3 Tel/PDGF sont lavées par du tampon phosphate et ensemencées dans des plaques de 96 puits, à la densité de  $5.10^4$  cellules/ml (100 ml par puits), dans du RPMI 1640 contenant 10% de SVF, en présence ou en absence des composés à tester. Après 72 h d'incubation, les cellules viables sont quantifiées par mesure de l'ATP cellulaire grâce à l'utilisation du kit CellTiter-Glo® (Promega, Cat G7571). Les cellules sont traitées selon les instructions données par le fournisseur du kit et la luminescence est mesurée à l'aide d'un Luminoskan (Ascent, Labsystem) avec les paramètres suivants : mesure : unique ; temps d'intégration : 1000 ms, lag time : 5 s.

35 Il apparaît ainsi que les composés selon l'invention ont une activité inhibitrice sur l'activité tyrosine kinase de PDGF-R beta. Cette activité est donnée par la concentration

95

qui inhibe 50% de la prolifération des cellules Baf3 tel/PDGF ( $CI_{50}$ ). Les  $CI_{50}$  des composés selon l'invention sont inférieures à 1,0  $\mu$ M.

Par exemple, les composés n° 6, 14, 19, 22, 24, 29, 33, 35, 41, 47 et 48 ont montré une  $CI_{50}$  de respectivement 11, 11, 27, 0.07, 2, 35, 4.7, 3.7, 5.5, 48, 162 nM dans le test de mesure de l'activité tyrosine kinase du récepteur PDGF.

**Mesure de l'inhibition de l'activité tyrosine kinase du récepteur PDGF alpha :**

L'effet d'inhibition des composés selon l'invention envers l'activité tyrosine kinase du récepteur PDGF alpha a été évalué sur la lignée cellulaire EOL-1, lignée établie à partir d'une leucémie de type Leucémie chronique à éosinophiles (CEL) actif de façon constitutive. La lignée EOL-1 a été décrite comme exprimant la protéine de fusion FIP1L1-PDGF-Ralpha et est sensible à des inhibiteurs de kinases dans des tests de prolifération (Cools J *et coll*, Blood 2004, 103, 2802-2005). L'activité inhibitrice est corrélée à l'inhibition de la croissance des cellules.

Les cellules EOL-1 sont lavées par du tampon PBS etensemencées dans des plaques de 96 puits, à la densité de  $5.10^4$  cellules/ml (100  $\mu$ l par puits), dans du RPMI 1640 contenant 10% de SVF, en présence ou en absence des composés à tester. Après 72 h d'incubation, les cellules viables sont quantifiées par mesure de l'ATP cellulaire grâce à l'utilisation du kit CellTiter-Glo® (Promega, Cat G7571). Les cellules sont traitées selon les instructions données par le fournisseur du kit et la luminescence est mesurée à l'aide d'un Luminoskan (Ascent, Labsystem) avec les paramètres suivants : mesure : unique ; temps d'intégration : 1000 ms, lag time : 5 s.

Il apparaît ainsi que les composés selon l'invention ont une activité inhibitrice sur l'activité tyrosine kinase de PDGF-R alpha. Cette activité est donnée par la concentration qui inhibe 50% de la prolifération des cellules EOL-1. Les  $CI_{50}$  des composés selon l'invention sont inférieures à 1,0  $\mu$ M.

Par exemple, les composés n°5, 6, 22, 19, 24, 33, 35, 43, 50, 51 ont montré une  $CI_{50}$  de respectivement, 1.6, 0.57, <0.01, 0.4, <0.01, <0.01, 0.8, 29.7, 3.2, 92.7 nM dans le test de mesure de l'activité tyrosine kinase du récepteur PDGF alpha.

Outre leurs propriétés d'inhibition du PDGF-R tyrosine kinase, il apparaît également que des composés conformes à l'invention présentent des propriétés d'inhibition de l'activité tyrosine kinase du récepteur Flt-3, comme décrit ci-après.

98

**Mesure de l'inhibition de l'activité tyrosine kinase du récepteur Flt-3**

L'effet d'inhibition des composés selon l'invention envers l'activité tyrosine kinase du récepteur Flt-3 a été évalué sur la lignée cellulaire MV4-11, lignée établie à partir d'une leucémie de type AML et porteuse d'un mutant Flt3ITD, actif de façon constitutive.

- 5 L'activité inhibitrice est corrélée à l'inhibition de la croissance des cellules, selon les protocoles décrits par SPIEKERMANN, K. *et coll.*, Blood, 2003, 101, (4) 1494-1504 et O'FARRELL, A.-M. *et coll.*, Blood, 2003, 101, (9) 3597-3605.

- Les cellules MV4-11 sont lavées par du tampon PBS et ensemencées dans des plaques de 96 puits, à la densité de  $1.10^5$  cellules/ml (100  $\mu$ l par puits), dans du RPMI  
10 1640 contenant 10% de SVF, en présence ou en absence des composés à tester. Après 72 h d'incubation, les cellules viables sont quantifiées par mesure de l'ATP cellulaire grâce à l'utilisation du kit CellTiter-Glo® (Promega, Cat G7571). Les cellules sont traitées selon les instructions données par le fournisseur du kit et la luminescence est mesurée à l'aide d'un Luminoskan (Ascent, Labsystem) avec les paramètres  
15 suivants : mesure : unique ; temps d'intégration : 1000 ms, lag time : 5 s.

L'activité inhibitrice vis à vis du récepteur Flt-3 est donnée par la concentration qui inhibe 50% de la prolifération des cellules MV4-11. Il apparaît ainsi que des composés selon l'invention ont une activité inhibitrice sur l'activité tyrosine kinase du récepteur Flt-3 avec des  $CI_{50}$  inférieures à 1,0  $\mu$ M.

- 20 Par exemple les composés n°3, 4, 5, 6, 14, 16, 19, 22, 24, 33, 35 ont montré une  $CI_{50}$  de respectivement 0.33, 0.21, 0.19, 0.1, 0.34, 0.182, 0.1, 0.13, 0.19, 0.056, 0.083  $\mu$ M, dans le test de mesure de l'activité tyrosine kinase du récepteur Flt-3.

- Une activité ex vivo des composés de l'invention a été mesurée. Ces composés  
25 sont alors administrés par voie orale à des souris femelles Balb/c à une dose de 10, 30 ou 100 mg/ kg en suspension ou en solution dans un véhicule tel que méthylcellulose/tween et l'inhibition de l'activité tyrosine kinase est mesurée in vitro dans un test cellulaire, à partir des plasmas prélevés à 15 minutes, 1 heure et 4 heure.

- 30 **Mesure de l'inhibition de l'activité tyrosine kinase du récepteur PDGF alpha ex vivo :**

**1) protocole d'administration des produits aux souris**

- Les produits sont préparés au mortier avec 0.5% de tween 80 et de la méthylcellulose 0.6% qsp volume final. Selon les cas des préparations de véhicules  
35 différents ont pu être utilisés : eau, mélange labrasol solutol eau glucosée 5%. Les

97

produits mis en suspension ou solubilisés sont administrés par gavage (10ml/kg) à des souris femelles Balb/c âgées de 8 à 15 sem.

Les animaux sont ensuite prélevés au temps déterminé par le protocole (15min, 1h, 4h, 16h).

5 Les animaux sont anesthésiés par injection (10ml/kg) intra-péritonéale d'un mélange (0.1g/kg) kétamine- (20mg/kg) xylazine. Une laparotomie est effectuée pour mettre à nue l'ensemble aorte abdominale descend et veine cave inférieure. Le prélèvement sanguin est réalisé sur seringue et aiguille sèches au niveau de la veine ou de l'artère. Le sang est immédiatement transféré dans des tubes héparine lithium (BD  
10 microtainer). Une centrifugation de 3 min à 12000 tr/min permet de récupérer du plasma sur lequel le test biochimique peut être effectué après conservation par congélation à -20°C.

2) préparation des cellules HEK Tel/PDGF-R et mesure de la phosphorylation de PDGF-R

15 Afin de détecter l'activité ex-vivo des produits à partir des plasmas de souris, les cellules HEK sont au préalable transfectées transitoirement avec un vecteur d'expression codant pour la protéine de fusion Tel/PDGF-R (protéine de fusion décrite précédemment). Après 24h de transfection, les cellules sont privées en sérum sur la nuit puis incubées pendant 30 min avec les plasmas des animaux traités avec les  
20 produits de l'invention. Les cellules sont ensuite lysées dans du tampon RIPA, puis la détection de la phosphorylation de PDGF-R beta est réalisée par technique ELISA, en utilisant un kit commercial (R&D systems, DYC1767). Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de l'autophosphorylation.

Dans ce test de mesure de l'activité ex vivo, l'effet des composés de l'invention est  
25 quantifié par le pourcentage d'inhibition de la phosphorylation du domaine kinase du récepteur PDGF-R beta dans des cellules HEK, induite par l'activité inhibitrice du produit présent dans le plasma des animaux traités, tel que décrit dans le tableau suivant :

| Administration<br>30mg/kg po | % d'inhibition de l'autophosphorylation du PDGFR<br>tyrosine kinase dans les cellules HEK. |    |    |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| Composé n=°                  | 15 min                                                                                     | 1h | 4h |
| 18                           | 55                                                                                         | 62 | 17 |
| 24                           | 85                                                                                         | 57 | 74 |
| 26                           | 58                                                                                         | 67 | 20 |
| 31                           | 85                                                                                         | 68 | 42 |

98

|    |    |    |    |
|----|----|----|----|
| 33 | 80 | 82 | 75 |
| 34 | 73 | 64 | 58 |

Ainsi, selon un des objets de la présente invention, les composés de formule (I) présentent une activité très intéressante d'inhibition de la phosphorylation du domaine kinase du récepteur PDGF-R beta dans des cellules HEK, induite par l'activité inhibitrice du produit présent dans le plasma des animaux traités.

5

Les composés selon l'invention sont donc des inhibiteurs de protéines kinases, notamment des récepteurs tyrosine kinase PDGF alpha et beta et, pour certains d'entre eux, également du récepteur Flt-3 tyrosine kinase.

10

Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments inhibiteurs de protéine kinases.

Il s'agit de médicaments inhibiteurs de protéine kinase, notamment de médicaments inhibiteurs du récepteur PDGF-R tyrosine kinase et éventuellement du récepteur Flt-3 tyrosine kinases.

15

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 pharmaceutiquement acceptable, ou encore un solvat du composé de formule (I).

20

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement des maladies liées à l'activité des protéines kinases et notamment des maladies prolifératives telles que les cancers à tumeurs liquides, les leucémies chroniques ou aiguës, les lymphomes lymphocytaires, la maladie de Hodgkin, et les syndromes myeloprolifératifs, et les syndromes myelodysplasiques.

25

Et telles que les cancers à tumeurs solides par exemple les cancers du poumon (NSCLC), des os, du pancréas, de la peau, syndrome de Kaposi, les mélanomes intraoculaires, les cancers du sein, de l'utérus, du col de l'utérus, des ovaires, de l'endomètre, du vagin, de la vulve, de l'urètre, du pénis, de la prostate, les carcinomes des trompes de Fallope, les cancers tel que les GIST et de la région anale, du rectum, de l'intestin grêle, du colon, de l'estomac, de l'œsophage, des glandes endocrines, thyroïdes, parathyroïdes ou surrénales, les sarcomes des tissus mous, sarcomes d'Ewing, des ostéosarcomes, dermatofibrosarcome et autres fibrosarcomes, les cancers de la vessie ou du rein, les néoplasmes du système nerveux central, les tumeurs de la colonne vertébrale et desmoïdes, les gliomes du tronc cérébral et glioblastomes, les

30

99

adénomes pituitaires et leurs métastases.

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

5

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 des agents cytotoxiques et/ou des antiangiogènes. Par exemple, les agents antiangiogènes peuvent être un composé inhibiteur de l'activité kinase de VEGF-R ou un composé  
10 antagoniste d'un facteur de croissance.

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

15 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 invention.

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

Ces médicaments trouvent également leur emploi en thérapeutique, dans des maladies prolifératives non-malignes, comme par exemple la resténose, l'athérosclérose, la thrombose, l'insuffisance cardiaque, l'hypertrophie cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire, la fibrose, la néphropathie diabétique, la glomérulonéphrite, la pyélonéphrite chronique, les hémangiomes, les maladies auto-immunes telles que le psoriasis, les sclérodermatites, l'immunosuppression (rejet de greffes par exemple).

30

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des 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 de ce dernier, ou  
35 encore un solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

900

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.

5 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel ou solvat éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques,  
10 aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement 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  
15 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,  
20 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 :

|    |                               |           |
|----|-------------------------------|-----------|
|    | Composé selon l'invention     | 50,0 mg   |
| 25 | 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    |

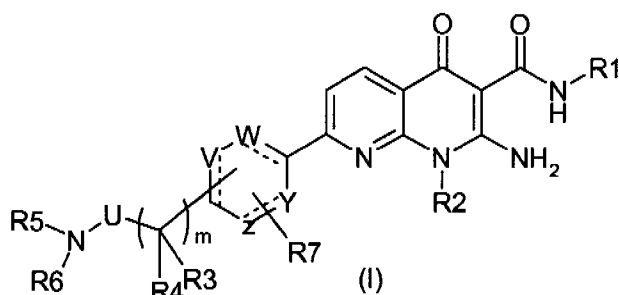
30

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 solvats.

35

## REVENDECATIONS

### 1. Composé répondant à la formule (I)



5

**R1** représente un groupe (C1-C4) alkyle,

**R2** représente  $-(CH_2)_n-B$  où  $n'=0,1,2,3,4$  et **B** est un groupe (C3-C5)cycloalkyle ou un groupe (C1-C4) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, un groupe (C1-C4) alcoxy,

**U** représente un groupe carbonyle ou un groupe -CH<sub>2</sub>-,

**Y, Z, V et W** représentent indépendamment les uns des autres un groupe  $-CH-$  ou un atome de carbone éventuellement substitué par un groupe R7 ou un hétéroatome tel qu'un atome d'azote ou un atome de soufre ou un oxygène, ou pas d'atome, étant entendu que le cycle doit être aromatique et comprendre entre 5 et 6 chaînons.

**R3, R4** représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle linéaire, ou R3 et R4 forment ensemble avec le carbone auxquels ils sont liés un groupe (C3-C5) cycloalkyle,

**m** est un nombre entier égal à 1, 2, 3, 4,

25 **R5** représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle,

**R6** représente  $-(\text{CH}_2)_n-\text{L}$  dans lequel  $n = 0, 1, 2, 3$  et **L** est un groupe sélectionné indépendamment parmi les groupes suivants :

30                   o un groupe (C1-C5) alkyle éventuellement substitué par un groupe (C1-C4) alcoxy,

- 5
- un groupe (C3-C5) cycloalkyle,
  - un aryle comprenant 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes,
  - un hétéroaryle comprenant entre 5 et 6 chaînons dont au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote ou de soufre, éventuellement substitué par un groupe (C1-C4) alkyle,
  - un hétérocycle saturé où ledit hétérocycle comprend entre 4 et 7 chaînons dont au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, un atome d'oxygène et est éventuellement substitué en des positions quelconques, y compris sur l'atome d'azote par un ou plusieurs substituants parmi un atome de fluor, un groupe fluoroalkyle en (C1-C4), un groupe (C1-C4)alkyle linéaire ou ramifié, un groupe (C3-C5) cycloalkyle ou un groupe (C1-C4)alkyl-sulfonamide, la configuration absolue d'un carbone substitué sur ledit hétérocycle pouvant être R ou S, ou racémique,
- 10

15

**R7** représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle ou un atome d'halogène,

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, à l'état de solvat, ainsi que ses énantiomères et diastéréoisomères, y compris ses mélanges.

20

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

**R1** représente un groupe (C1-C4) alkyle,

25 et/ou

**R2** représente  $-(CH_2)_n-B$  où  $n = 0, 1$  et **B** est un groupe (C3-C5) cycloalkyle ou un groupe (C1-C4) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, un groupe (C1-C4) alcoxy,

et/ou

30 **U** représente un groupe carbonyle ou un groupe  $-CH_2-$ ,

et/ou

**Y, Z, V et W** représentent indépendamment les uns des autres un groupe  $-CH-$  ou un atome de carbone éventuellement substitué par un groupe **R7** ou un hétéroatome tel qu'un atome d'azote ou un atome de soufre, ou pas d'atome, étant entendu que le cycle doit être aromatique et comprendre entre 5 et 6 chaînons,

35

et/ou

**R3, R4** représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle linéaire ou **R3** et **R4** forment ensemble avec le carbone auxquels ils sont liés un groupe (C3-C5) cycloalkyle, et/ou

5 **m** est un nombre entier égal à 1, 2, 3, 4, et/ou

**R5** représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle, et/ou

**R6** représente  $-(CH_2)_n-L$  dans lequel  $n = 0, 1, 2, 3$  et **L** est un groupe sélectionné  
10 indépendamment parmi les groupes suivants :

- un groupe (C1-C5) alkyle éventuellement substitué par un groupe (C1-C4) alcoxy ,
- un groupe (C3-C5) cycloalkyle,
- aryle comprenant 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un  
15 ou plusieurs atomes d'halogènes,
- hétéroaryle comprenant entre 5 et 6 chaînons dont au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote ou de soufre, éventuellement substitué par un groupe (C1-C4) alkyle,
- hétérocycle saturé où ledit hétérocycle comprend entre 5 et 7 chaînons dont  
20 au moins un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, un atome d'oxygène et est éventuellement substitué en des positions quelconques, y compris sur l'atome d'azote par un ou plusieurs substituants parmi un atome de fluor, un groupe fluoroalkyle en (C1-C4), un groupe (C1-C4) alkyle linéaire ou ramifié, un groupe (C3-C5) cycloalkyle ou un groupe (C1-C4) alkyl-
- 25 sulfonamide, la configuration absolue d'un carbone substitué sur ledit hétérocycle pouvant être R ou S, ou racémique,

et/ou

**R7** représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle ou un atome d'halogène,

30

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, à l'état de solvat, ainsi que ses énantiomères et diastéréoisomères, y compris ses mélanges.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que **U**  
35 représente un groupe carbonyle.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le cycle comprenant **Y, Z, V et W** est choisi parmi les groupes phényle, pyridine, thiazole, thiophène.

5 5. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que **R3** et/ou **R4** et/ou **R5** représentent un atome d'hydrogène.

6. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la chaîne  $-[C(R3R4)]_m-U-N(R5)(R6)$  est en position para ou meta par rapport au cycle  
10 laquelle elle est liée.

7. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi un des composés suivants :

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(phenylamino)ethyl]phenyl}-1,4-  
15 dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,

2-amino-1-ethyl-7-[4-(2-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl](methyl)amino)-2-oxoethyl]phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(pyridin-3-ylamino)ethyl]phenyl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,

20 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]phenyl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,

2-amino-7-{4-[2-[(2-chlorophenyl)amino]-2-oxoethyl]phenyl}-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,

2-amino-7-{4-[2-[(3,5-difluorophenyl)amino]-2-oxoethyl]phenyl}-1-ethyl-N-methyl-  
25 4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]ethyl]phenyl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,

2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]ethyl]phenyl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,

30 2-amino-1-ethyl-7-{4-[2-[(2-methoxyethyl)amino]-2-oxoethyl]phenyl}-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,

2-amino-7-{4-[2-(cyclopropylamino)-2-oxoethyl]phenyl}-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,

2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-{4-[2-[(1-methylethyl)amino]-2-oxoethyl]phenyl}-4-  
35 oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,

2-amino-7-{4-[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl]phenyl}-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-

(105

- 1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(pyrazin-2-ylamino)ethyl]phenyl}-  
1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-7-{4-[2-({[(2R)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methyl}amino)-2-  
5 oxoethyl]phenyl}-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-7-{4-[2-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methyl}amino)-2-  
oxoethyl]phenyl}-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(pyrimidin-4-ylamino)ethyl]phenyl}-  
1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
10 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]phenyl}-  
1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-{4-[2-[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]-2-  
oxoethyl]phenyl}-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{5-[2-oxo-2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]pyridin-2-  
15 yl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-{4-[1-methyl-2-oxo-2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]phenyl}-  
4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{6-[2-oxo-2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]pyridin-3-  
yl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
20 2-amino-1-ethyl-7-[4-(2-({[(4-ethylmorpholin-3-yl)methyl]amino)-2-  
oxoethyl]phenyl}-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-7-[6-(2-({[(4-ethylmorpholin-3-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl]pyridin-  
3-yl}-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-7-{4-[2-({[(2S)-1-ethyl-4,4-difluoropyrrolidin-2-yl]methyl}amino)-2-  
25 oxoethyl]phenyl}-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-7-[4-(2-({[(4-ethylmorpholin-3-yl)methyl]amino)-1-methyl-2-  
oxoethyl]phenyl}-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-7-{4-[2-({[(2S,4R)-1-ethyl-4-fluoropyrrolidin-2-yl]methyl}amino)-2-  
oxoethyl]phenyl}-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
30 2-amino-1-ethyl-7-{4-[2-({[(2R)-1-(2-fluoroethyl)pyrrolidin-2-yl]methyl}amino)-2-  
oxoethyl]phenyl}-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-{4-[2-({[(2R)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-  
yl]methyl}amino)-2-oxoethyl]phenyl}-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-7-{5-[2-({[(2R)-1-(2-fluoroethyl)pyrrolidin-2-yl]methyl}amino)-2-  
35 oxoethyl]pyridin-2-yl}-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-({[(2R)-1-(2,2,2-

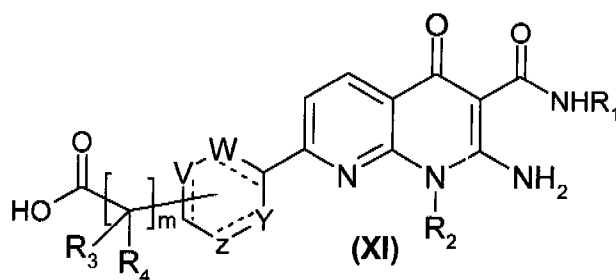
106

- trifluoroethyl)pyrrolidin-2-yl)methyl}amino)ethyl]phenyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 2-amino-7-{4-[2-{{{(2R)-1-(2,2-difluoroethyl)pyrrolidin-2-yl)methyl}amino)-2-oxoethyl]phenyl}-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 5 2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-{4-[2-{{{4-(1-methylethyl)morpholin-3-yl)methyl}amino)-2-oxoethyl]phenyl}-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 2-amino-7-[4-(2-{{{4-cyclopropylmorpholin-3-yl)methyl}amino)-2-oxoethyl]phenyl]-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 2-amino-7-{5-[2-{{{(2R)-1-(2,2-difluoroethyl)pyrrolidin-2-yl)methyl}amino)-2-oxoethyl]pyridin-2-yl}-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 10 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(1,3-thiazol-2-ylamino)ethyl]phenyl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-[4-(2-{{{1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl}amino)-2-oxoethyl]phenyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 15 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(2-pyridin-3-ylethyl)amino]ethyl}phenyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-(4-{2-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-2-oxoethyl}phenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 20 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(2-pyridin-2-ylethyl)amino]ethyl}phenyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(2-phenylethyl)amino]ethyl}phenyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(3-phenylpropyl)amino]ethyl}phenyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 25 2-amino-1-ethyl-N-methyl-7-[4-(2-{{{2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)ethyl}amino)-2-oxoethyl}phenyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 2-amino-1-ethyl-7-[4-(2-{{{1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl}amino)-2-oxoethyl]-1,3-thiazol-2-yl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 30 2-amino-1-(3-methoxypropyl)-N-methyl-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]phenyl}-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 2-amino-7-[4-(2-{{{1-(2,2-difluoroethyl)pyrrolidin-3-yl}amino)-2-oxoethyl}phenyl]-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 2-amino-1-ethyl-7-[4-(3-{{{1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl}amino)-3-oxopropyl]phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,
- 35 2-amino-1-ethyl-7-[4-(4-{{{1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl}amino)-4-oxobutyl]phenyl]-

- (10)
- N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-7-[4-(2-[[[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino]-2-oxoethyl]phenyl]-  
4-oxo-N-propyl-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-7-[4-(2-[[[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino]-2-oxoethyl]phenyl]-N-  
5 methyl-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-cyclopentyl-7-[4-(2-[[[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino]-2-  
oxoethyl]phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-7-[4-(5-[[[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino]-5-  
oxopentyl]phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
10 1-ethyl-7-[5-(2-[[[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino]-2-oxoethyl]thiophen-2-yl)-  
N,2-dimethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-7-[4-[2-[[[(2R)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino]-2-oxoethyl]phenyl]-N-  
methyl-1-(2-methylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-7-[4-[1-[[[(2R)-1-ethylpyrrolidin-2-  
15 yl]methyl]carbamoyl]cyclopropyl]phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-  
3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-7-[2-[2-[[[(2R)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino]-2-oxoethyl]-  
1,3-thiazol-4-yl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-7-[4-[2-[[[(2R)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino]-2-oxoethyl]-2-  
20 fluorophenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-7-[3-chloro-4-(2-[[[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino]-2-  
oxoethyl]phenyl]-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-7-[3-fluoro-4-(2-[[[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino]-2-  
oxoethyl]phenyl]-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
25 2-amino-7-[3-methyl-4-(2-[[[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino]-2-  
oxoethyl]phenyl]-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-(cyclopropylmethyl)-7-[4-(2-[[[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino]-2-  
oxoethyl]phenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-7-[4-(2-[[[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino]-2-oxoethyl)-2-  
30 methylphenyl]-N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-7-[3-(2-[[[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino]-2-oxoethyl]phenyl]-  
N-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-[3-[2-oxo-2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]phenyl]-  
1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,  
35 2-amino-1-ethyl-N-methyl-4-oxo-7-[4-[2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]phenyl]-1,4-  
dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide,

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, à l'état de solvat, ainsi que ses énantiomères et diastéréoisomères, y compris ses mélanges.

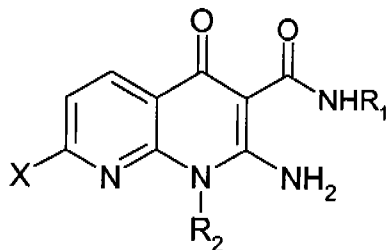
- 5 8. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XI) :



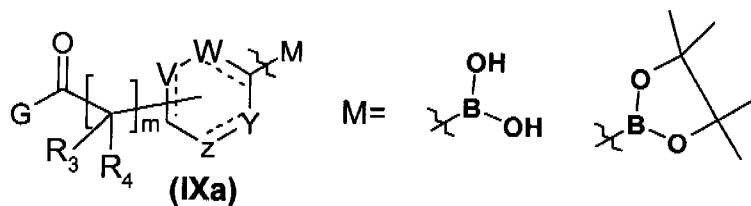
avec un composé de formule HNR5R6, en présence d'un agent de couplage et d'une  
10 base,

R1, R2, R3, R4, R5, R6, V, W, Y, Z, m étant tels que définis dans la revendication 1.

9. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule  
15 (VII) :



avec un composé de formule (IXa)



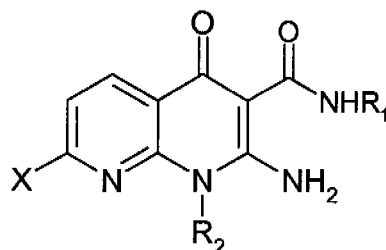
où X représente un atome d'halogène,

- 20 G représente un groupe (C1-C4)alcoxy ou un groupe -NR5R6, et

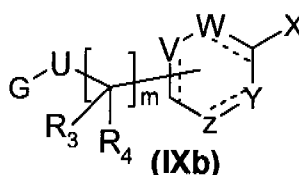
R1, R2, R3, R4, R5, R6, V, W, Y, Z, m étant tels que définis dans la revendication 1.

10. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque

des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (VII) :



avec un composé de formule (IXb) :



5

où G représente un groupe (C1-C4)alcoxy ou un groupe  $-NR_5R_6$ , X représente un atome d'halogène et R1, R2, R3, R4, R5, R6, V, W, Y, Z, m étant tels que définis dans la revendication 1.

10      11. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un solvat du composé de formule (I).

15      12. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

20      13. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies liées à l'activité des protéines kinases.

25      14. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies prolifératives telles que les cancers à tumeurs liquides, les leucémies chroniques ou aiguës, les lymphomes lymphocytaires, la maladie de Hodgkin, et les syndromes myeloprolifératifs, et les syndromes myelodysplasiques.

110

15. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies prolifératives telles que les cancers à tumeurs solides par exemple cancers du poumon (NSCLC), des os, du pancréas, de la peau, syndrome de Kaposi, les  
5 mélanomes intraoculaires, les cancers du sein, de l'utérus, du col de l'utérus, des ovaires, de l'endomètre, du vagin, de la vulve, de l'urètre, du pénis, de la prostate, les carcinomes des trompes de Fallope, les cancers tel que les GIST et de la région anale, du rectum, de l'intestin grêle, du colon, de l'estomac, de l'œsophage, des glandes endocrines, thyroïdes, parathyroïdes ou surrénales, les sarcomes des tissus mous,  
10 sarcomes d'Ewing, des ostéosarcomes, dermatofibrosarcome et autres fibrosarcomes, les cancers de la vessie ou du rein, les néoplasmes du système nerveux central, les tumeurs de la colonne vertébrale et desmoïdes, les gliomes du tronc cérébral et glioblastomes, les adénomes pituitaires et leurs métastases.

15 16. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies prolifératives non-malignes telles que la resténose, l'athérosclérose, la thrombose, l'insuffisance cardiaque, l'hypertrophie cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire, la fibrose, la néphropathie diabétique, la glomérulonéphrite, la  
20 pyélonéphrite chronique, les hemangiomes, les maladies auto-immunes telles que le psoriasis, les sclérodermatites, l'immunosuppression.

17. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies liées à l'activité  
25 des protéines kinases.

18. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies prolifératives telles que les cancers à tumeurs liquides, les leucémies chroniques ou aiguës, les  
30 lymphomes lymphocytaires, la maladie de Hodgkin, et les syndromes myeloprolifératifs, et les syndromes myelodysplasiques.

19. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies prolifératives  
35 telles que les cancers à tumeurs solides par exemple cancers du poumon (NSCLC), des os, du pancréas, de la peau, syndrome de Kaposi, les mélanomes intraoculaires, les

cancers du sein, de l'utérus, du col de l'utérus, des ovaires, de l'endomètre, du vagin, de la vulve, de l'urètre, du pénis, de la prostate, les carcinomes des trompes de Fallope, les cancers tel que les GIST et de la région anale, du rectum, de l'intestin grêle, du colon, de l'estomac, de l'œsophage, des glandes endocrines, thyroïdes, parathyroïdes  
5 ou surrénales, les sarcomes des tissus mous, sarcomes d'Ewing, des ostéosarcomes, dermatofibrosarcome et autres fibrosarcomes, les cancers de la vessie ou du rein, les néoplasmes du système nerveux central, les tumeurs de la colonne vertébrale et desmoïdes, les gliomes du tronc cérébral et glioblastomes, les adénomes pituitaires et leurs métastases.

10

**20.** Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies prolifératives non-malignes telles que la resténose, l'athérosclérose, la thrombose, l'insuffisance cardiaque, l'hypertrophie cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire, la fibrose, la  
15 néphropathie diabétique, la glomérulonéphrite, la pyélonéphrite chronique, les hémangiomes, les maladies auto-immunes telles que le psoriasis, les sclérodermatites, l'immunosuppression.

**21.** Association d'au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque  
20 des revendications 1 à 7 avec au moins un agent de chimiothérapie.

**22.** Composé selon l'une des revendications 18 à 20 ayant la capacité d'inhiber la phosphorylation du domaine kinase du récepteur PDGF-R beta dans des cellules HEK.

## DERIVADOS DE PIRIDINO-PIRIDINONAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

- La presente invención se refiere a derivados de piridino-piridinonas sustituidos
- 5 en posición 7 con un arilo o heteroarilo él mismo sustituido de manera óptima con un resto de tipo  $-[C(R3)(R4)]_m-U-N(R5)(R6)$ , a su preparación y a su aplicación en terapéutica como inhibidores de la actividad quinasa de los receptores de los ligandos PDGF (Platelet derived growth factors) y opcionalmente de los receptores del ligando FLT3 (fms-like tyrosine kinase receptor).
- 10
- Los receptores FLT3 y PDGF-R son miembros de la clase III de la familia de los receptores con tirosina quinasas (RTK), de la que forman parte igualmente el receptor del Stem cell factor (c-kit) y de M-CSF (c-fms). Se caracterizan por un dominio extracelular compuesto por 5 dominios semejantes a inmunoglobulina que contienen
- 15 la región de unión al ligando, un dominio transmembrana, y una parte intracelular compuesta por un dominio yuxtamembrana y por un dominio quinasa separado en dos por un dominio de inserto (split domain) (Ullrich y Schlessinger, 1990).
- La fijación de los ligandos sobre los RTK induce la dimerización de los receptores y la activación de su parte tirosina quinasa que da lugar a la transfosforilación de los
- 20 restos tirosina (Weiss y Schlessinger, 1998). Estos restos fosforilados sirven así de punto de anclaje a las proteínas intracelulares de la señalización que en último término provocan diferentes respuestas celulares : mantenimiento, división, proliferación, diferenciación, o también migración celular. (Claesson-Welsh, 1994).
- 25 El gen que codifica FLT3 está situado en el cromosoma 13q12 (Rosnet et al, 1992) y codifica la proteína FLT3 (antígeno CD135) expresada específicamente por las células hematopoyéticas y más particularmente las células inmaduras como las células madre hematopoyéticas y los progenitores multipotentes mieloides y linfoides y su expresión desaparece durante la diferenciación hematopoyética. Su ligando, el
- 30 ligando FLT3 induce la dimerización del receptor, seguido de la autofosforilación de la parte intracelular del receptor que da lugar a la activación de la cascada de señalización. Los efectos de la activación del receptor por su ligando son la supervivencia y la expansión de los progenitores multipotentes.

- Se han puesto de manifiesto dos isoformas de receptores de los PDGF, la cadena PDGF-Ralfa y la cadena PDGF-Rbeta, que en respuesta a la fijación de sus ligandos se homo o se heterodimerizan e inducen la señalización intracelular. Los receptores de los PDGF son expresados esencialmente por las células de origen mesenquimatoso y se encuentran principalmente en los fibroblastos, las células musculares lisas, los pericitos y las células gliales (Ross et al.1986, Heldin, 1992).
- El « Platelet Derived Growth Factor », PDGF, proteína con un peso molecular de aproximadamente 30.000 daltons, es secretada esencialmente por las plaquetas, accesoriamente por el endotelio, los músculos lisos vasculares y los monocitos. Está formado por dos cadenas polipeptídicas unidas entre sí por puentes disulfuro que forman bien homodímeros o bien heterodímeros. Se han descrito cuatro genes (7p22, 22q13, 4q31 y 11q22) que codifican 4 cadenas polipeptídicas diferentes (A, B C y D), que una vez dimerizadas proporcionan cinco ligandos biológicamente activos PDGF-AA, BB, CC, DD y AB (para revisión, Yu et al, 2003). Existe una especificidad de unión, principalmente PDGF-AA para la isoforma alfa del receptor, PDGF-D para la forma BB, y PDGF-C para la forma alfa y alfa beta. Los ligandos PDGF son mitógenos potentes, pero están implicados igualmente en los fenómenos de migración, supervivencia, apoptosis y transformación celular.
- Los inhibidores de la función de PDGF-R alfa, beta y FLT3 intervienen en diferentes dominios terapéuticos. Entre los fenómenos fisiopatológicos en los que pueden estar implicados estos receptores se encuentran, los cánceres líquidos o leucemias, los cánceres sólidos con o sin metástasis dirigidos a las células tumorales y/o las células del entorno tumoral (vasculares, fibroblásticas), las fibrosis y las enfermedades vasculares :

#### **A. Cánceres líquidos**

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

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

114

- Además, FLT3 es el foco de mutaciones activadoras en 22 a 30% de las LAM adultas y 11 % de los niños. Se trata muy frecuentemente de duplicaciones en tándem (ITD) en la región transmembrana del receptor (más particularmente los exones 14 y 15). Estas mutaciones conservan el marco de lectura y su tamaño puede variar entre 18 y 111 pares de bases. Más raramente en aproximadamente 7% de las LAM, se encuentra una mutación puntual en el resto D835 situado en el dominio quinasa. En la mayoría de los casos, las formas FLT3 ITD tienen un mayor riesgo de recaída y son marcadores de pronóstico de supervivencia baja. Estos dos tipos de mutaciones dan lugar a una actividad constitutiva del dominio quinasa independiente de la estimulación por el ligando y se ha mostrado que transforman las células hematopoyéticas *in vitro* e *in vivo* (Mizuki et al, 2000; Tse et al ; 2000). De forma elegante, Kelly et al. (2002), han mostrado en un modelo de reconstitución de médula ósea en el ratón que FLT3 ITD provocaba un síndrome mieloproliferativo.
- El interés de utilizar inhibidores de la actividad tirosina quinasa se ha mostrado a la vez *in vitro* e *in vivo* por varios equipos, y recientemente en el modelo de reconstitución de médula ósea FLT3 ITD, se ha mostrado que un inhibidor de este tipo es capaz de inducir la regresión del tumor y aumentar la supervivencia de los animales (Ofarrel, 2003).
- Además, datos recientes ponen de manifiesto el interés de combinar dichos inhibidores con citotóxicos tales como la daunorrubicina (Levis et al, 2004).

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

25

#### Los síndromes mieloproliferativos/displásicos

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

30

#### -proteínas de fusión con actividad quinasa PDGF-R beta

Las proteínas de fusión con actividad quinasa PDGF-R beta están constituidas por la

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

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

#### -proteínas de fusión con actividad quinasa PDGF-R alfa

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

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

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

Además de las LAM y los síndromes mieloproliferativos, otras leucemias pueden ser

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

### **B. Cánceres sólidos**

10

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

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

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

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

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

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

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

- GIST (tumores estromales gastro-intestinales)

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

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

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

\* *Gliomas y Glioblastomas :*

30 El glioblastoma es el tumor de cerebro más propagado y más agresivo con una supervivencia media de alrededor de 1 año. Los PDGF y sus receptores (alfa y beta) están expresados frecuentemente en los gliomas. Existe la posibilidad de que un bucle autocrino/paracrino pueda contribuir a la patogenicidad de estos tumores. El

receptor PDGF-R-alfa se expresa preferentemente en las células del tumor, mientras que el receptor PDGF-beta se expresa preferentemente en las células endoteliales vasculares del tumor. Bloquear la actividad quinasa de PDGF-R ha mostrado su eficacia 1) *in vitro* por la disminución del número de colonias en agar blando y la  
5 inhibición de la proliferación de líneas celulares 2) en la reducción del crecimiento tumoral en modelos de injerto en el ratón desnudo 3) en asociación con la irradiación en modelos de injerto intracraneal de células de líneas de glioblastomas (Oerbel et al, 2006; Geng et al., 2005, Strawn et al., 1994 Chin et al, 1997).

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

#### 15 **C. PDGF-R como diana en el entorno tumoral**

##### Angiogénesis

Las células del entorno del tumor forman parte integrante del desarrollo del cáncer ya sea en el caso de un tumor primario o secundario (metástasis). Entre las células del entorno que expresan PDGF-R y para las que el papel de este receptor se ha puesto  
20 de manifiesto, se encuentran las células murales de los vasos es decir los pericitos y las células musculares lisas pero también los fibroblastos activados.

La angiogénesis es un proceso de generación de nuevos vasos capilares a partir de vasos preexistentes o por movilización y diferenciación de células de la médula ósea. Así, se observan simultáneamente una proliferación incontrolada de las células  
25 endoteliales y una movilización de angioblastos a partir de la médula ósea en los procesos de neovascularización de los tumores. Se ha mostrado *in vitro* e *in vivo* que varios factores de crecimiento estimulan la proliferación endotelial como VEGF y los FGF. Además de estos mecanismos, se ha puesto igualmente de manifiesto que las células murales como los pericitos y las células musculares lisas participan en la  
30 estabilización de los vasos neoformados. La invalidación de PDGF-R beta causa un déficit de los pericitos en el ratón y da lugar a la muerte de los animales al final de la gestación debido a micro-hemorragias y edemas (Hellström et al, 1999, Hellström et al, 2001). En un estudio elegante de transplante, se ha mostrado que la expresión de

PDGF-R-beta por los pericitos es necesaria para su reclutamiento a nivel de los vasos tumorales a través de la retención de PDGF-B por las células endoteliales pero también por el PDGF-B secretado por las células tumorales (Abramsson et al, 2003). En el modelo transgénico Rip1Tag2 de tumor pancreático, Song et al. han mostrado  
5 igualmente la expresión de PDGF-R beta en los progenitores perivascuales en la médula procedente de la médula ósea, progenitores que se diferencian en pericitos maduros alrededor del tumor.

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

#### Fibroblastos activados

PDGF-R es abundante en el estroma tumoral y se encuentra en los fibroblastos  
20 activados (miofibroblastos). Se ha mostrado en dos estudios que la asociación de inhibidores o antagonistas de PDGF-R con agentes citotóxicos da lugar a una disminución de la microdensidad de los vasos de los cánceres de ovario (Apte et al.2004) y los cánceres de páncreas (Hwang et al., 2003). PDGF-R beta regula la presión del tejido intersticial del tumor (Heuchel et al.,1999) y la co-administración de  
25 inhibidores de PDGF-R y de agentes de quimioterapia mejora su liberación en las células tumorales disminuyendo la presión intra-tumoral (Griffon-Etienne, 1999). Finalmente, en un modelo murino, la administración de un inhibidor de la actividad quinasa de PDGF-R mejora el consumo de agentes de quimioterapia por el tumor y aumenta así su eficacia (Griffon-Etienne, 1999; Pietras et al., 2002 ; Pietras et al.,  
30 2003). Estos efectos son ciertamente el efecto de los TAF (tumour associated fibroblast), también denominados CAF (carcinoma associated fibroblastes), fibroblastos activados presentes alrededor del tumor que expresan PDGF-R, como ilustran los trabajos recientes de Hwang et al. (2008), Kain et al (2008), Pietras et al

(2008) en modelos vivos de cáncer pancreático y de cancerogénesis cervical. La estimulación por el ligando PDGF producido por las células tumorales estimula los fibroblastos que producen la matriz extracelular y aumentan así la tensión intersticial. También, disminuir esta tensión puede facilitar la liberación de los fármacos en el seno del tumor y aumentar así su eficacia. Los fibroblastos activados presentes en el estroma tumoral representan por lo tanto una nueva diana terapéutica en oncología (para revisión véase Bouzin y Feron, 2007).

### Metástasis

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

#### *\* Ejemplo de cáncer de la próstata :*

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

metástasis óseas del cáncer de la próstata en un modelo murino (Uehara et al., 2003). Además, esta misma asociación da lugar a la apoptosis de las células tumorales, de las células vasculares endoteliales y a la inhibición del crecimiento de las células tumorales en el hueso. El bloqueo de estos receptores y de sus vías de señalización en el hueso constituye un método terapéutico nuevo (Hwang et al. 2003; Uehara et al., 2003). En el ser humano, los ensayos clínicos han mostrado la ganancia que presenta la asociación de un inhibidor de PDGF-R y de un agente citotóxico en los pacientes que padecen cánceres de próstata hormonoresistentes con metástasis óseas. Una disminución del marcador (antígeno prostático específico) PSA > 50% se ha observado en efecto en 38% de los pacientes. La duración media de la respuesta de PSA era de 8 meses y la duración de la supervivencia sin progresión era de 11 meses.

A la vista de estos diferentes trabajos, parece que los compuestos de la invención son de interés para el tratamiento de los cánceres sólidos por su efecto sobre las células del entorno y en asociación con otros agentes terapéuticos como los agentes citotóxicos o los inhibidores de la angiogénesis.

#### **D. Fibrosis**

Las fibrosis son frecuentemente la causa de un evento primario como un cáncer, el tratamiento con radioterapia, hepatitis, alcoholemia. La implicación de PDGF está claramente demostrada en la fibrosis pulmonar (incluyendo asbestosis), renal (glomerulonefritis), medular (frecuente asociada con leucemias de megacariocitos), inducida por radioterapia así como la fibrosis hepática y pancreática (ligada a la alcoholemia o a hepatitis) (para revisión véase JC Bonner, 2004). Una sobreexpresión de PDGF se ha mostrado claramente y se han mostrado igualmente resultados en los modelos in vivo con inhibidores de la actividad TK de PDGF-R. Entre estos estudios, el de Einter et al. (2002) ha mostrado que PDGF-CC es un inductor potente de la fibrosis renal. Los autores han ensayado la eficacia de un anticuerpo neutralizante en un modelo de ligadura uretral unilateral, en el que la fibrosis se desarrolla particularmente rápidamente. Han observado un efecto antifibrosante muy marcado con una reducción de la acumulación de miofibroblastos, una reducción de la acumulación de matriz extracelular y una reducción de los depósitos de colágeno IV. Otro estudio realizado en un modelo de fibrosis pulmonar inducida por Bleomicina en

el ratón ha mostrado la eficacia de un inhibidor de la actividad TK de PDGF-R sobre la prevención de la fibrosis por inhibición de la proliferación de las células mesenquimales (Aono et al., 2005). En un modelo de fibrosis inducida por amianto, un inhibidor de PDGF-R TK redujo la progresión de la fibrosis en el parénquima pulmonar y el depósito de colágeno (Vuorinen K, Gao F, Oury TD, Kinnula VL, Myllärniemi M. El mesilato de imatinib inhibe la fibrogénesis en neumonía intersticial inducida por asbestos. Exp Lung Res. 2007 Sep;33(7):357-73). Varios equipos han mostrado la implicación de PDGF-R en la fibrosis hepática. Se ha mostrado claramente que PDGFBB y DD poseen características pro-fibrogénicas sobre las células estrelladas hepáticas (Rovida et al., 2008; Borkham-Kamphorst et al., 2007). In vivo, un inhibidor de PDGF-R TK es capaz de reducir la fibrogénesis precoz en un modelo de ligadura del canal biliar en la rata (Neef et al., 2006).

También, a la vista de los datos de la bibliografía, los compuestos de la invención parecen de interés terapéutico para los diferentes tipos de fibrosis.

#### **E. Enfermedades vasculares : aterosclerosis y restenosis, arteriosclerosis**

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

Así, los inhibidores de la actividad tirosina quinasa de PDGF-R, tales como los compuestos de la presente invención representan una terapia destacada, bien sola,

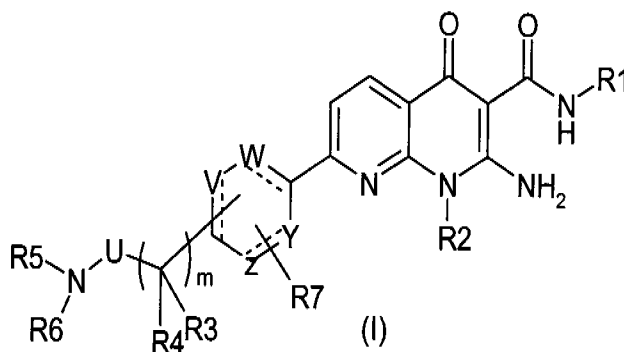
bien en asociación con compuestos antagonistas de otros factores de crecimiento implicados en estas patologías como FGF, en el tratamiento de las patologías ligadas a la proliferación de las células musculares lisas vasculares tales como aterosclerosis, restenosis post-angioplastia o resultante de la colocación de prótesis endovasculares (stents) o durante los puentes aorto-coronarios.

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

#### 10 F. Otros

Otras patologías parecen poder ser indicaciones para los compuestos de la invención como la hipertensión arterial pulmonar (HTAP) idiopática. La HTAP caracterizada por una elevación importante y continua de la presión en la arteria pulmonar, da lugar a insuficiencia ventricular derecha y, frecuentemente, a la muerte del paciente. Está asociada al incremento de la proliferación y a la migración de las células musculares lisas de los vasos pulmonares. Schermuly et al. (2005) han mostrado que la inhibición de la actividad tirosina quinasa de los receptores de PDGF mejora considerablemente la evolución de la enfermedad. Para esto, se han utilizado entre otros un modelo de hipertensión arterial pulmonar experimental en la rata obtenido por administración de monocrotalina durante 28 días. Todas las ratas tratadas sobrevivieron, mientras que 50% de ellas murieron en el grupo testigo no tratado.

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



25

en la que

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

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

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

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

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

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

**R5** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4),  
20

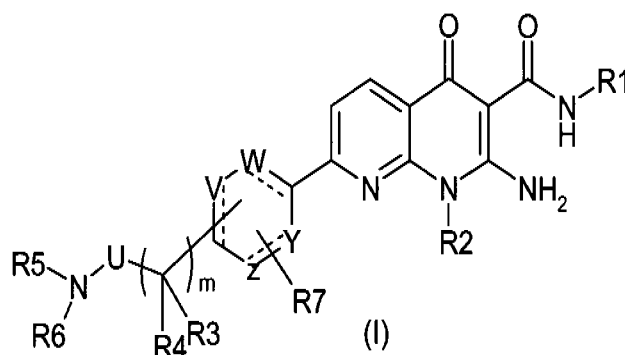
**R6** representa  $-(CH_2)_n-L$  en el que  $n=0,1,2,3$  y **L** es un grupo seleccionado independientemente entre los grupos siguientes :

- un grupo alquilo (C1-C5) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4),
- 25 ○ un grupo cicloalquilo (C3-C5),
- un arilo que comprende 6 átomos de carbono y sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógenos,
- un heteroarilo que comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno o de azufre, sustituido  
30 opcionalmente con un grupo alquilo (C1-C4),
- un heterociclo saturado en el que dicho heterociclo comprende entre 4 y 7 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y está sustituido opcionalmente en

5

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula

10 (I) :



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

20 **U** representa un grupo carbonilo o un grupo  $-\text{CH}_2-$ .

**R3, R4** representan independientemente el uno del otro un átomo de

hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4) lineal, o R3 y R4 forman junto con el carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo (C3-C5),

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

5

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

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

- 10
  - un grupo alquilo (C1-C5) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4),
  - un grupo cicloalquilo (C3-C5),
  - un arilo que comprende 6 átomos de carbono y sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógenos,
- 15
  - un heteroarilo que comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno o de azufre, sustituido opcionalmente con un grupo alquilo (C1-C4),
  - un heterociclo saturado en el que dicho heterociclo comprende entre 5 y 7 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y está sustituido opcionalmente en
- 20
  - cualquier posición, incluido sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo fluoroalquilo (C1-C4), un grupo alquilo(C1-C4) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquil(C1-C4)sulfonamida,

25

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

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

Por ejemplo, cuando **L** representa un heterociclo, la configuración absoluta de un

125

carbono sustituido en dicho heterociclo puede ser R o S.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir principalmente en el estado de bases o de sales de adición a ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

5

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

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

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

- 15 - un grupo alquilo : un grupo alifático saturado que comprende de 1 a 7 átomos de carbono (ventajosamente, de 1 a 4 átomos de carbono) y que es lineal o, cuando la cadena alquilo comprende al menos 3 átomos de carbono, puede ser ramificado o cíclico (incluida una ciclación solamente parcial). A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, terc-  
20 butilo, metil-ciclopropilo, pentilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, heptilo, etc ..., así como los grupos cicloalquilos definidos a continuación ;
- un grupo cicloalquilo : un grupo alquilo cíclico que comprende de 3 a 7 átomos de carbono (ventajosamente de 3 a 5 átomos de carbono) y en el que todos los átomos de carbono están implicados en el ciclo. Se pueden citar los grupos  
25 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 que comprende un grupo alquilo tal como se  
30 ha definido anteriormente en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno tal como se ha definido anteriormente ;
- un heteroátomo : un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre ;
- un grupo arilo : un grupo aromático monocíclico que comprende 6 eslabones, por

ejemplo un grupo fenilo ;

- un grupo heteroarilo : un grupo aromático monocíclico que comprende entre 5 y 7 eslabones con entre 1 y 3 heteroátomos tales como se han definido anteriormente. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos piridina, piracina, 5 pirimidina, imidazol, pirrol, tiofeno, tiazol ;
- un heterociclo : un grupo alquilo cíclico que comprende entre 5 y 7 eslabones con uno o varios heteroátomos tales como se han definido anteriormente. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos pirrolidina, morfolina, piperidina, piperacina.

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

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

y/o

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

y/o

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

20 y/o

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

25 y/o

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

y/o

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

y/o

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

y/o

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

- un grupo alquilo (C1-C5) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4),
- 5      ○ un grupo cicloalquilo (C3-C5),
- un arilo que comprende 6 átomos de carbono y sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógenos,
- un heteroarilo que comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno o de azufre, sustituido
- 10      opcionalmente con un grupo alquilo (C1-C4),
- un heterociclo saturado en el que dicho heterociclo comprende entre 5 y 7 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y está sustituido opcionalmente en cualquier posición, incluido sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios
- 15      sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo fluoroalquilo (C1-C4), un grupo alquilo(C1-C4) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquil(C1-C4)sulfonamida,

y/o

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

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

25

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

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

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

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

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

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

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

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

- Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un décimo  
30 subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que **L** representa un heterociclo saturado en el que dicho heterociclo comprende entre 5 y 7 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y está sustituido opcionalmente en cualquier posición, incluida

sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo fluoroalquilo (C1-C4), un grupo alquilo (C1-C4) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquil (C1-C4) sulfonamida. Ventajosamente, dicho grupo heterocíclico se elige entre los grupos pirrolidina, morfolina.

5

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

10

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

15

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

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

20

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

25

**U** representa un grupo carbonilo,

**R3, R4** representan un átomo de hidrógeno,

**R5** representa un átomo de hidrógeno,

**R7** representa un átomo de hidrógeno,

$m$  es igual a 1,

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

30

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

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

**R2** representa  $-(CH_2)_n-B$  con  $n' = 0$  ó  $1$  y **B** es un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquilo (C1-C4),

**U** representa un grupo carbonilo,

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

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

**R3** representa un átomo de hidrógeno,

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

**R5** representa un átomo de hidrógeno,

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

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

m es igual a 1,

25 y n es tal como se ha definido anteriormente.

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

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

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

**U** representa un grupo carbonilo,

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

-CH-,

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

**R3** representa un átomo de hidrógeno,

5 **R4** representa un átomo de hidrógeno,

**R5** representa un átomo de hidrógeno,

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

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

15

m es igual a 1,

20 y n es tal como se ha definido anteriormente.

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

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

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

**U** representa un grupo carbonilo,

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

30 **R3** representa un átomo de hidrógeno,

**R4** representa un átomo de hidrógeno,

**R5** representa un átomo de hidrógeno,

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

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

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

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

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

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

- 20 **U** representa un grupo carbonilo,

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

**R3, R4** representan un átomo de hidrógeno,

**R5** representa un átomo de hidrógeno,

**R7** es un átomo de hidrógeno,

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

m es igual a 1,

y n es tal como se ha definido anteriormente.

30

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

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

- R2** representa un grupo  $-(CH_2)_n-B$  en el que  $n'= 0, 1, 2, 3, 4$  y **B** es un grupo alquilo (C1-C4),  
**U** representa un grupo carbonilo,  
**Y, Z, V, W** representan un grupo  $-CH-$ ,  
5 **R3, R4** representan un átomo de hidrógeno,  
**R5** representa un átomo de hidrógeno,  
**R7** es un átomo de hidrógeno,  
**R6** representa  $-(CH_2)_n-L$  en el que **L** representa un grupo arilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógenos,  
10 **m** es igual a 1,  
y **n** es tal como se ha definido anteriormente.

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

- 15 **R1** representa un grupo alquilo (C1-C4),  
**R2** representa  $-(CH_2)_n-B$  con  $n' = 0$  ó 1 y **B** es un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquilo (C1-C4) sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor,  
**U** representa un grupo carbonilo,  
20 **Y, Z, V, W** representan, independientemente los unos de los otros, un heteroátomo, un grupo  $-CH-$ , un átomo de carbono sustituido opcionalmente con un grupo **R7** o sin átomo,  
**R3, R4** representan un átomo de hidrógeno, o **R3** y **R4** forman junto con el carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo (C3-C5),  
25 **R5** representa un átomo de hidrógeno,  
**R6** representa  $-(CH_2)_n-L$  en el que **L** representa un grupo heterociclo saturado sustituido opcionalmente en cualquier posición, incluida sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo fluoroalquilo (C1-C4), un grupo alquilo (C1-C4) lineal o ramificado, un grupo  
30 cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquil (C1-C4) sulfonamida,  
**R7, m** y **n** son tales como se han definido anteriormente.

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

- R1** representa un grupo alquilo (C1-C4),  
**R2** representa un grupo  $-(CH_2)_n-B$  en el que  $n'= 0, 1, 2, 3, 4$  y **B** es un grupo alquilo (C1-C4) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4),  
**U** representa un grupo carbonilo,  
**Y, Z, V, W** representan, independientemente los unos de los otros, un heteroátomo o un átomo de carbono o un grupo -CH-,  
**R7** es un átomo de hidrógeno,  
**R3, R4** representan un átomo de hidrógeno,  
**R5** representa un átomo de hidrógeno,  
**R6** representa  $-(CH_2)_n-L$  en el que **L** representa un grupo heteroarilo, sustituido opcionalmente con un alquilo (C1-C4),  
 $m$  es igual a 1,  
y  $n$  es tal como se ha definido anteriormente.

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

- R1** representa un grupo alquilo (C1-C4),  
**R2** representa un grupo  $-(CH_2)_n-B$  en el que  $n'= 0, 1, 2, 3, 4$  y **B** es un grupo alquilo (C1-C4),  
**U** representa un grupo  $-CH_2-$ ,  
**Y, Z, V, W** representan un grupo -CH-  
**R3, R4** representan un átomo de hidrógeno,  
**R5** representa un átomo de hidrógeno,  
**R6** representa  $-(CH_2)_n-L$  en el que **L** representa un grupo heteroarilo,  $m$  es igual a 1,  
y  $n$  es tal como se ha definido anteriormente.

37

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

- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°1)
- 5 2-amino-1-etil-7-[4-(2-{[(1-etilpirrolidin-2-il)metil](metil)amino}-2-oxoetil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°2)
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(piridin-3-ilamino)etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°3)
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°4)
- 10 2-amino-7-(4-{2-[(2-clorofenil)amino]-2-oxoetil}fenil)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°5)
- 2-amino-7-(4-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}fenil)-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°6)
- 15 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(piridin-4-ilmetil)amino]etil}fenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°7)
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etil}fenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°8)
- 2-amino-1-etil-7-(4-{2-[(2-metoxietil)amino]-2-oxoetil}fenil)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°9)
- 20 2-amino-7-{4-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]fenil}-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°10)
- 2-amino-1-etil-N-metil-7-(4-{2-[(1-metiletil)amino]-2-oxoetil}fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°11)
- 25 2-amino-7-{4-[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil]fenil}-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°12)
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(piracin-2-ilamino)etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°13)
- 2-amino-1-etil-7-{4-[2-({[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil)amino}-2-oxoetil]fenil}-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°14)
- 30 2-amino-1-etil-7-{4-[2-({[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metil)amino}-2-oxoetil]fenil}-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°15)
- 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(pirimidin-4-ilamino)etil]fenil}-1,4-

dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°16)

2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(piridin-4-ilamino)etil]fenil}-1,4-

dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°17)

2-amino-1-etil-N-metil-7-(4-{2-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-2-oxoetil}fenil)-4-oxo-

5 1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°18)

2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{5-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]piridin-2-il}-1,4-

dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°19)

2-amino-1-etil-N-metil-7-{4-[1-metil-2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil}-4-oxo-

1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°20)

10 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{6-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]piridin-3-il}-1,4-

dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°21)

2-amino-1-etil-7-[4-(2-{[(4-etilmorfolin-3-il)metil]amino}-2-oxoetil)fenil]-N-metil-

4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°22)

2-amino-1-etil-7-[6-(2-{[(4-etilmorfolin-3-il)metil]amino}-2-oxoetil)piridin-3-il]-N-

15 metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°23)

2-amino-1-etil-7-{4-[2-({[(2S)-1-etil-4,4-difluoropirrolidin-2-il]metil}amino)-2-

oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°24)

2-amino-1-etil-7-[4-(2-{[(4-etilmorfolin-3-il)metil]amino}-1-metil-2-oxoetil)fenil]-

20 N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°25)

2-amino-1-etil-7-{4-[2-({[(2S,4R)-1-etil-4-fluoropirrolidin-2-il]metil}amino)-2-

oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°26)

2-amino-1-etil-7-{4-[2-({[(2R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il]metil}amino)-2-

25 oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°27)

2-amino-1-etil-N-metil-7-{4-[2-({[(2R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il]metil}amino)-

2-oxoetil]fenil}-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°28)

2-amino-1-etil-7-{5-[2-({[(2R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il]metil}amino)-2-

30 oxoetil]piridin-2-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°29)

2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-({[(2R)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-

2-il]metil}amino)etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°30)

2-amino-7-{4-[2-({[(2R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]fenil}-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°31)

5 2-amino-1-etil-N-metil-7-{4-[2-({[4-(1-metiletil)morfolin-3-il]metil}amino)-2-oxoetil]fenil}-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°32)

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

10 2-amino-7-{5-[2-({[(2R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]piridin-2-il}-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°34)

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

2-amino-1-etil-N-metil-7-[4-(2-({[1-metil-1H-imidazol-5-il]metil}amino)-2-oxoetil)fenil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°36)

15 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(2-piridin-3-ilet)amino]etil}fenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°37)

2-amino-1-etil-N-metil-7-(4-{2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-2-oxoetil}fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°38)

20 2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(2-piridin-2-ilet)amino]etil}fenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°39)

2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(2-fenilet)amino]etil}fenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 40)

2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-(4-{2-oxo-2-[(3-fenilpropil)amino]etil}fenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 41)

25 2-amino-1-etil-N-metil-7-[4-(2-({[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil]amino)-2-oxoetil]fenil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°42)

2-amino-1-etil-7-[4-(2-({[1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil)-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°43)

30 2-amino-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°44)

2-amino-7-[4-(2-({[1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil]fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°45)

2-amino-1-etil-7-[4-(3-({[1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-3-oxopropil)fenil]-N-

- metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°46)
- 2-amino-1-etil-7-[4-(4-{{(1-etilpirrolidin-2-il)metil}amino}-4-oxobutil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°47)
- 2-amino-1-etil-7-[4-(2-{{(1-etilpirrolidin-2-il)metil}amino}-2-oxoetil)fenil]-4-oxo-N-
- 5 propil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°48)
- 2-amino-7-[4-(2-{{(1-etilpirrolidin-2-il)metil}amino}-2-oxoetil)fenil]-N-metil-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°49)
- 2-amino-1-ciclopentil-7-[4-(2-{{(1-etilpirrolidin-2-il)metil}amino}-2-oxoetil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°50)
- 10 2-amino-1-etil-7-[4-(5-{{(1-etilpirrolidin-2-il)metil}amino}-5-oxopentil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°51)
- 1-etil-7-[5-(2-{{(1-etilpirrolidin-2-il)metil}amino}-2-oxoetil)tiofen-2-il]-N,2-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°52)
- 2-amino-7-[4-[2-{{((2R)-1-etilpirrolidin-2-il)metil}amino)-2-oxoetil}fenil]-N-metil-
- 15 1-(2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 53)
- 2-amino-1-etil-7-[4-[1-{{((2R)-1-etilpirrolidin-2-il)metil}carbamoil)ciclopropil}fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 54)
- 2-amino-1-etil-7-[2-[2-{{((2R)-1-etilpirrolidin-2-il)metil}amino)-2-oxoetil}-1,3-
- 20 tiazol-4-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 55)
- 2-amino-1-etil-7-[4-[2-{{((2R)-1-etilpirrolidin-2-il)metil}amino)-2-oxoetil}-2-fluorofenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 56)
- 2-amino-7-[3-cloro-4-(2-{{(1-etilpirrolidin-2-il)metil}amino)-2-oxoetil}fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 57)
- 25 2-amino-7-[3-fluoro-4-(2-{{(1-etilpirrolidin-2-il)metil}amino)-2-oxoetil}fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 58)
- 2-amino-7-[3-metil-4-(2-{{(1-etilpirrolidin-2-il)metil}amino)-2-oxoetil}fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 59)
- 2-amino-1-(ciclopropilmetil)-7-[4-(2-{{(1-etilpirrolidin-2-il)metil}amino)-2-
- 30 oxoetil}fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 60)
- 2-amino-1-etil-7-[4-(2-{{(1-etilpirrolidin-2-il)metil}amino)-2-oxoetil}-2-metilfenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 61)

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

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

- 5        2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 64).

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

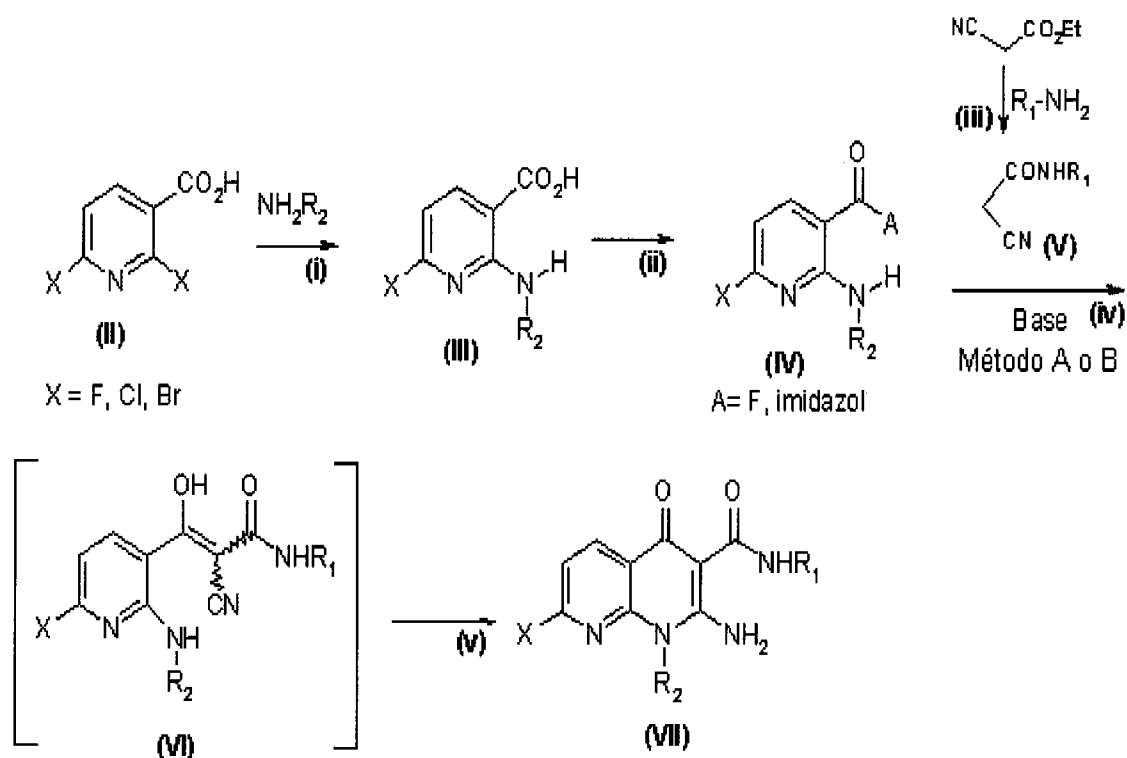
En el texto que sigue, se entiende por grupo protector Pg un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva, tal como un hidroxilo o una amina, durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la  
15 síntesis. Los ejemplos de grupos protectores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

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

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

142

# Esquema 1



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

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

Según el método A, dos equivalentes de una base tal como hidruro de sodio o *terc*-butóxido de potasio, se utilizan para la etapa (iv) de condensación del derivado

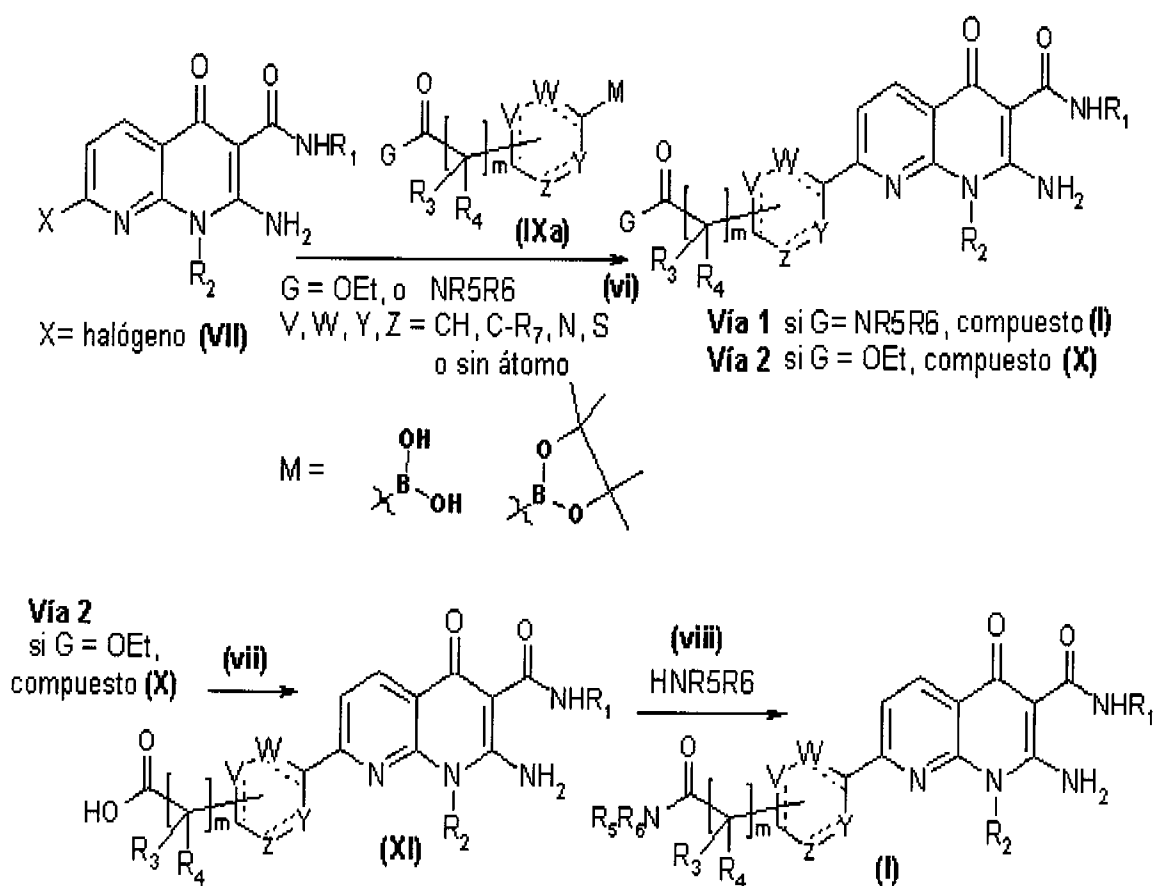
cianoacetamida N-sustituido (V), con un compuesto de fórmula (IV), después de una noche a temperatura ambiente, se obtiene una  $\beta$ -ceto-cianoacetamida de fórmula (VI), que se cicla en piridino-piridinona de fórmula (VII) por calentamiento a una temperatura comprendida entre 90 y 125°C en un disolvente polar tal como n-butanol,

5 DMSO o DMF.

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

10 Las N-alquilocianoacetamidas de fórmula (V) se preparan según la etapa (iii) haciendo reaccionar el cianoacetato de etilo con un exceso de amina de fórmula  $R_1-NH_2$  (en la que  $R_1$  es tal como se ha definido anteriormente respecto a los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención) en un disolvente tal como THF o etanol, a una temperatura que va de la temperatura ambiente a la temperatura de  
15 reflujo del disolvente.

### Esquema 2



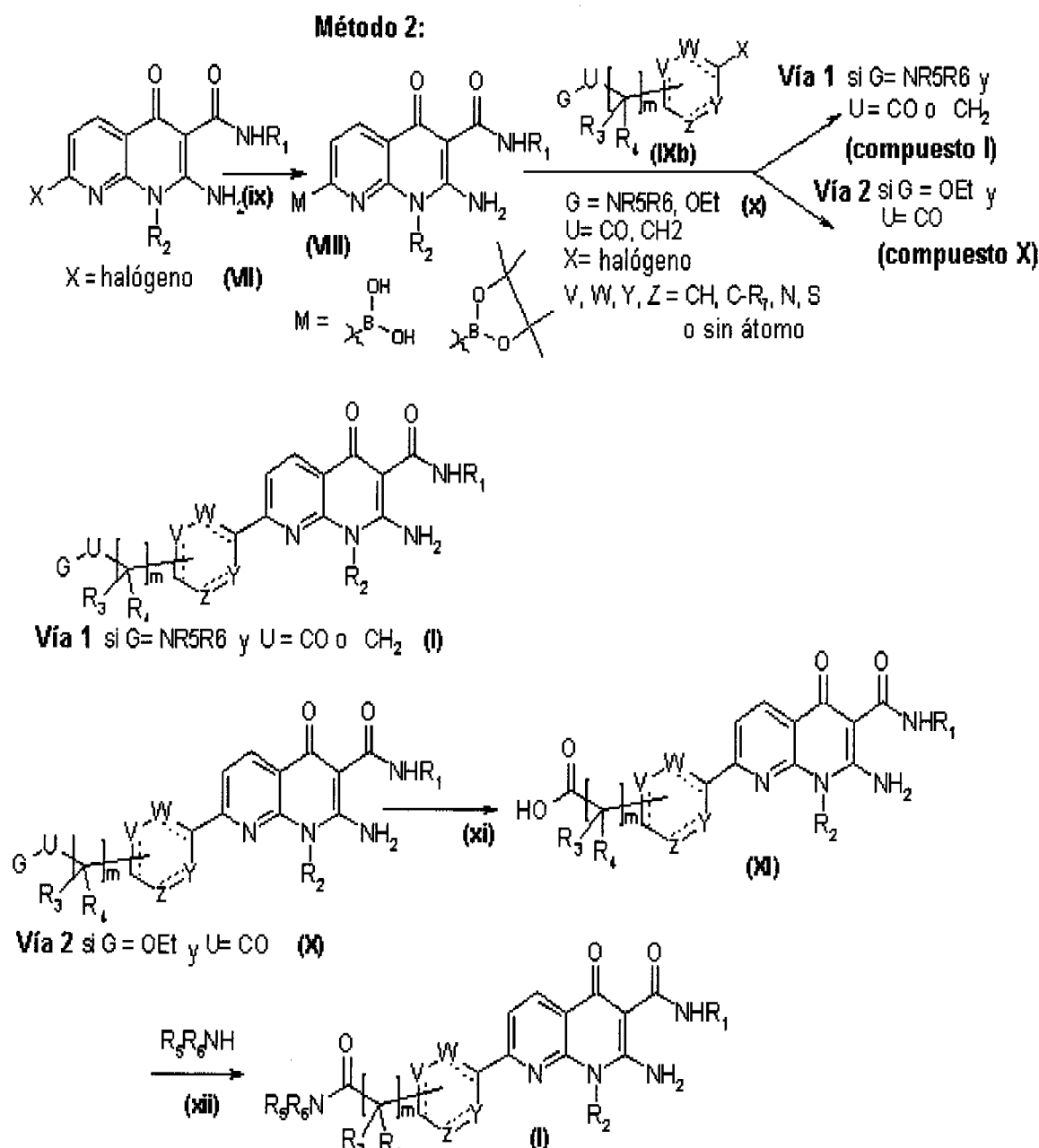
144

Para la obtención de los compuestos de fórmula (I) objeto de la presente invención son utilizables dos métodos a partir del intermedio halogenado de fórmula (VII). Según el método 1 descrito en el esquema 2, el intermedio (VII) se aplica en la etapa (vi) en una reacción de acoplamiento de SUZUKI con un ácido borónico o un éster borónico de bispinacol (IXa) y m, R3 y R4 y V, W, Y, Z son tales como se han definido anteriormente respecto a los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, entendiéndose que el ciclo debe comprender entre 5 y 6 eslabones, y G es bien un grupo alcoxi(C1-C4) tal como OEt o un resto -NR5R6, en el que R5 y R6 son tales como se han definido para el compuesto de fórmula (I). Esta reacción (vi) se hace en presencia de un complejo de paladio (en el estado de oxidación (0) o (II)) tal como por ejemplo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, Xphos o PdCl<sub>2</sub>(dppf), en un disolvente polar, prótico o no tal como DME, etanol, DMF, dioxano, o mezclas de estos disolventes, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, hidrógenocarbonato de sodio acuoso, o K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, calentando clásicamente entre 80 y 120 °C o bien bajo la acción de microondas entre 130 y 170°C.

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

En el caso en el que G es un grupo alcoxi(C1-C4) tal como OEt según la vía 2, es el compuesto (X) el que se obtiene por el acoplamiento de Suzuki de la etapa (vi). El compuesto (X) se saponifica, en la etapa (vii) en presencia de un reactivo nucleófilo tal como LiOH o NaOH en disolución acuosa, en un disolvente tal como un disolvente polar tal como THF, DMF, MeOH o EtOH, a una temperatura que va de la temperatura ambiente a 80°C, para proporcionar el compuesto (XI) que se aplica en una reacción de acoplamiento peptídico, en la etapa (viii), con la amina HNR5R6 elegida, en la que R5 y R6 son tales como se han definido para el compuesto de fórmula (I), en presencia de un agente de acoplamiento tal como TBTU, HBTU o CDI y de una base, por ejemplo diisopropiletilamina, trietilamina o NaHCO<sub>3</sub>, en un disolvente aprótico tal como diclorometano, THF o DMF o por otros métodos conocidos por el experto en la técnica, tales como los descritos por « Principales of Peptide Synthesis », 2ª Ed 1993 M Bodanszky, Springer Laboratory, para proporcionar el compuesto de fórmula (I) objeto de la invención.

### Esquema 3 :



Para la obtención de los compuestos de fórmula (I) objeto de la presente invención, es utilizable un segundo método a partir del intermedio halogenado de fórmula (VII), este método 2 se describe en el esquema 3. El intermedio halogenado de fórmula (VII) puede transformarse en derivado de éster borónico de bispinacol o de ácido borónico de fórmula (VIII) según la etapa (ix), por reacción con bis(pinacolato)diborano en presencia de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) y de acetato de potasio o de carbonato de potasio en un disolvente polar tal como DMSO, DMF, DME o dioxano, a una temperatura comprendida entre 50 y 100°C, según la metodología descrita por ISHIYAMA, T. et al. en *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 7508-7510 y GIROUX, A. et al. en *Tet. Lett.*, 1997, 38, 3841-3844. En la

etapa (x) siguiente, el compuesto ácido o éster borónico (VIII) se aplica en una reacción de tipo Suzuki, con un compuesto aromático halogenado de fórmula (IXb) en la que X, m, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, U, y V, W, Y, Z son tales como se han definido anteriormente respecto a los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, entendiéndose que el  
5 ciclo debe comprender entre 5 y 6 eslabones y G es bien un grupo alcoxi(C1-C4) tal como OEt o un resto -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son tales como se han definido para el compuesto de fórmula (I). Para esta reacción (x) pueden aplicarse las condiciones de acoplamiento de SUZUKI descritas en la etapa (vi) del esquema 2.

En el caso en el que G es un resto NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son tales como  
10 se han definido anteriormente y U es bien un carbonilo bien un resto metileno, el compuesto de fórmula (I) objeto de la invención se obtiene directamente después de la etapa de acoplamiento (x) (vía 1).

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

Cuando no se describen los modos de preparación, de los compuestos de  
20 partida, de los reactivos, tal como las aminas HNR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> o de los compuestos de fórmula IXa y IXb, utilizados en los esquemas 1, 2 y 3, están disponibles comercialmente o pueden prepararse según los métodos que se describen en la bibliografía o que son conocidos por el experto en la técnica.

Si es necesario, determinadas funciones reactivas situadas sobre el grupo R<sub>2</sub>,  
25 R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub> pueden protegerse durante estas reacciones con grupos protectores, tales como los descritos en « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 2<sup>a</sup> Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

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

147

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

5 propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Se utilizan las abreviaturas y las fórmulas brutas siguientes :

|    |                                 |                                                                            |
|----|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|    | AcOEt                           | Acetato de etilo                                                           |
|    | CDI                             | Carbonildiimidazol                                                         |
| 10 | DCM                             | Diclorometano                                                              |
|    | °C                              | grados Celsius                                                             |
|    | DME                             | Dimetoxietano                                                              |
|    | DMF                             | Dimetilformamida                                                           |
|    | DMSO                            | Dimetilsulfóxido                                                           |
| 15 | EDC .HCl                        | Hydrochloruro de N-[3-(dimetilamino)propil-N'-etil carbodiimida            |
|    | FAMSO                           | metiltiometil sulfóxido de metilo                                          |
|    | HBTU                            | Hexafluorofosfato de O-(-benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio. |
|    | h                               | Hora(s)                                                                    |
| 20 | HCl                             | Ácido clorhídrico                                                          |
|    | LiOH                            | Hidróxido de litio                                                         |
|    | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Carbonato de sodio                                                         |
|    | NH <sub>4</sub> Cl              | Cloruro de amonio                                                          |
|    | NaHCO <sub>3</sub>              | Hidrógenocarbonato de sodio                                                |
| 25 | Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | Sulfato de sodio                                                           |
|    | NaCl                            | Cloruro de sodio                                                           |
|    | NaOH                            | Hidróxido de sodio                                                         |
|    | NH <sub>4</sub> OH              | hidróxido de amonio                                                        |
|    | Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | Sulfato de sodio                                                           |
| 30 | min.                            | minutos                                                                    |
|    | ml                              | mililitro                                                                  |
|    | P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>   | di-fósforo pentaóxido                                                      |
|    | TBTU                            | Tetrafluoroborato de N-[(1H-benzotriazol-1-iloxi)                          |

148

(dimetilamino)metiliden]-N-metilmetanaminio  
THF                      Tetrahidrofurano  
T.A.                      Temperatura ambiente  
Xphos                    2-Diciclohexilfosfinol-2',4',6'-triisopropilbifenilo

5

Aparato microondas utilizado: Biotage, initiator

Condición de análisis :

10 Condiciones de acoplamiento LC/UV/MS :

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

LC/UV

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

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

Condición 1 : pH 3 gradiente 15 minutos

Eluyentes : A : H<sub>2</sub>O + 0,005 % TFA / B : CH<sub>3</sub>CN + 0,005 % TFA, Caudal : 0,4 mL/min. Gradiente : 0 a 10 min 0 a 100% B y de 10 a 15 min 100 B%

20 Condición 2 : pH 3 gradiente 30 minutos

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

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

Condición 3 : pH 7 gradiente 20 minutos

Columna : X terra MS C18 3,5 µm (2,1X50 mm), Temp columna : 20°C

Eluyentes : A H<sub>2</sub>O + AcNH<sub>4</sub> (5 nM) + 3% CH<sub>3</sub>CN / B : CH<sub>3</sub>CN . Gradiente 0 a

30 20 min 0 a 100% de B. Detección UV : 210 nm.

149

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

Columna : Agilent HP-5MS 30 m x 250  $\mu$ m película 0,25  $\mu$ m de espesor.

Temperatura 250 °C, Gas vector : Helio, caudal constante 1,4 ml/ min

5 *Espectrometría de masa (MS)*

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

Cámara de Pulverización Temp. gas : 350°C Gas de Secado (N<sub>2</sub>) :10,0 l/min Pres. neb. : 30 psig Vcap : 4.000 V

10

Los espectros RMN <sup>1</sup>H se obtuvieron utilizando los Espectrómetros RMN Bruker 250, 300 ó 400 MHz en DMSO-d<sub>6</sub>, utilizando el pico de DMSO-d<sub>5</sub> como referencia. Los desplazamientos químicos  $\delta$  se expresan en parte por millón (ppm). Las señales observadas se expresan así : s = singlete ; d = doblete ; t = triplete ; m =

15 masivo o singlete ancho ; H = protón.

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

20 Los poderes rotatorios se midieron en un polarímetro de tipo: Polarímetro Perkin-Elmer, energía 55 $\mu$ A.

**Ejemplo 1 : Hidrocloruro de 2-amino-1-etil-7-{4-[2-({[(2R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]fenil}-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-  
25 1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto n°27)**

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

Una disolución de 18,0 g (84,4 mmoles) de ácido 2,6-dicloronicotínico en 180 ml (3,45 moles) de una disolución de etilamina al 70 % en agua se calienta a  
30 50°C durante 10 horas. El exceso de amina se evapora bajo presión reducida y se añade una disolución acuosa de ácido acético al 10 % hasta la precipitación del producto. El sólido beige se filtra con succión, se lava con agua fría y se seca en estufa. Se obtienen 10,5 g del producto esperado. Rendimiento = 62 %. Punto de

fusión : 158-160°C. MH<sup>+</sup>: 201,1 (tr: 7,7 min, condición 1).

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

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

1.3 : 2-ciano-N-metilacetamida

A 10,9 g (353,6 mmoles) de una disolución de metilamina en THF enfriada a  
15 0°C, se añaden gota a gota 20 g (176,8 mmoles) de cianoacetato de etilo y la mezcla  
de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se  
evaporan bajo presión reducida y el producto se purifica por recristalización en  
tolueno. Se obtienen 16,8 g de producto, en forma de un sólido beige. Rendimiento =  
96 %. Punto de fusión = 99°C.

20

Método A (1.4 y 1.5 siguientes).

1.4 : 3-[6-cloro-2-(etilamino)piridin-3-il]-2-ciano-3-hidroxi-N-metilprop-2-  
enamida

25

A una disolución, enfriada a 0-5°C, de 9,80 g (100 mmoles), del compuesto  
obtenido después de la etapa 1.3, en 100 ml de DMF anhidro, se añaden en  
pequeñas cantidades 3,98 g (100 mmoles) de hidruro de sodio al 60 % en aceite  
mineral. Después del final de la liberación de hidrógeno, la mezcla se agita durante  
30 10 minutos a temperatura ambiente y se enfría de nuevo a 0-5°C. Se añade una  
disolución de 10,1 g (49,8 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.2,  
en 60 ml de DMF, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y  
se añaden 2,85 ml (49,8 mmoles) de ácido acético. El DMF se evapora bajo presión

reducida, el resto se recoge en agua y el producto se extrae dos veces con una mezcla diclorometano : metanol en las proporciones 95 para 5, y una vez con una mezcla acetato de etilo : THF (2:1). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  y los disolventes se evaporan bajo presión reducida. Se obtienen 19,0 g de  
5 producto utilizado tal cual en la etapa siguiente.

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

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

15

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

1.6 : 2-amino-7-cloro-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

20 A una disolución enfriada a  $0-5^\circ\text{C}$  de 0,48 g (4,9 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.3, en DMF anhidro (7 ml), se añaden en pequeñas partes 0,4 g (9,95 mmoles) de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral. La mezcla se agita a esta temperatura durante diez minutos y se añade una disolución de 1,0 g (4,93 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.2 en DMF anhidro  
25 (5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 1 noche a temperatura ambiente y se vuelven a añadir en pequeñas partes 0,2 g (4,9 mmoles) de hidruro de sodio al 60 %. La agitación se continúa a esta temperatura durante 30 minutos, se añaden 0,56 ml (9,8 mmoles) de ácido acético, seguidos de 60 ml de agua y el sólido se filtra, se lava con agua y se seca en estufa. Se obtienen 1,30 g del producto esperado.  
30 Rendimiento = 94 %. Punto de fusión :  $283-284^\circ\text{C}$ .  $\text{MH}^+$ : 281,2 (tr= 6,99 min, condición 1)

JS2

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

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

RMN <sup>1</sup>H (250MHZ, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm) : 11,69 (s, 1H); 11,12 (q, 1H, 4,67 Hz); 8,47 (s, 2H); 8,44 (d, 1H, 7,7Hz); 7,9(s, 1H); 7,75(d, 1H, 7,7Hz); 4,72 (m, 2H); 2,8 (d, 3H, 4,67 Hz); 1,22(t, 3H, 6,9 Hz).

1.8: 1-tritil-D-prolinamida

En frío (baño de hielo) y bajo atmósfera inerte, se añaden 10 ml de trietilamina (69,7 mmoles) a 5 g (33,2 mmoles) de hidrocloreuro de prolinamida en suspensión en cloroformo (50 ml) y se añaden 9,7 g (34,9 mmoles) de cloruro de tritilo por partes. La reacción se deja con agitación a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se disuelve en diclorometano (200 ml) y se lava sucesivamente 2 veces con una disolución de HCl (1N) (150 ml), con agua (150 ml), con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada (150 ml) y una disolución de NaCl saturada (150 ml). La fase orgánica se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora bajo presión reducida. El resto se recrystaliza en 20 ml de etanol caliente y se obtienen 11 g del compuesto en la forma de cristales blancos. Rendimiento = 93 %. Punto de fusión : 162°C

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

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

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

15

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

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

154

(100 ml x 6). La fase orgánica se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 4,6 g de compuesto, en forma de polvo blanco.

Rendimiento = 92% para las tres etapas. Punto de fusión :  $120^\circ\text{C}$ .  $\text{MH}^+$ : 345 (tr: 4,65 min, condición 1)

5

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

En un tubo sellado, se añaden 0,53 g de  $\text{NaHCO}_3$  (6,4 mmoles) y 0,49 g de 1-yodo-2-fluoroetano (2,8 mmoles) a 0,88 g (2,6 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.10 en disolución en DMF (6 ml). El tubo se sella y se calienta a  $90^\circ\text{C}$  durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría, el DMF se evapora bajo presión reducida y el resto obtenido se recoge en agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml x 2). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente : diclorometano/metanol, 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), con un gradiente de 0% a 10% de metanol. Se obtienen 0,82 g de compuesto, en forma de polvo beige. Rendimiento = 85%. Punto de fusión :  $96^\circ\text{C}$ .  $\text{MH}^+$ : 391 (tr: 5,1 min, condición 1)

20

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

En un tubo para sellar, se añaden 2,1 ml de una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  saturada a 0,19 g (0,51 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.11 y a 0,15 g (0,53 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.7 en disolución en una mezcla de 1,2-dimetoxietano/etanol 2/1 (6 ml). Después de 15 minutos de desgasificación con argón, se añaden 0,03 g (0,03 mmoles) de Paladio tetraquistrifenilfosfina. El medio de reacción se calienta a  $100^\circ\text{C}$  durante 3 horas. El medio de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade agua (10 ml), el precipitado formado se filtra, se lava con agua (5 ml X2), con diclorometano (5 ml X2) y se seca en estufa. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente : diclorometano/metanol, 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), con un gradiente de 0% a 10% de metanol. Se obtienen 0,05 g de producto en forma de polvo blanco. Los

0,05 g (0,1 mmoles) de este compuesto así obtenidos, se ponen en suspensión en 3 ml de metanol y se añaden 0,1 ml (0,1 mmoles) de una disolución de HCl (1N) en éter. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente 30 minutos, se añaden 5 ml de éter, el precipitado formado se recoge por filtración y se seca en estufa. Se  
5 obtienen 0,031 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento de 19%.

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

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

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

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

A una disolución de 1,1 g (6,3 mmoles) de morfolina-3-carboxamida (de la que una síntesis se describe en WO2005026156, Hennequin L.F.A et al) en acetonitrilo  
20 (16 ml) se añaden sucesivamente 1,86 g (22,2 mmoles) de hidrógenocarbonato en polvo y 0,7 ml (7,0 mmoles) de yoduro de isopropilo y la mezcla se calienta a 150°C bajo microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano (30 ml) y se filtra sobre celite. El filtrado se concentra bajo presión reducida y se obtienen 1,1 g de compuesto en forma de polvo  
25 beige, utilizados sin purificación en la etapa siguiente. Rendimiento : 97%. MH<sup>+</sup>: 173,2 (tr: 0,72 min, condición 1)

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

Bajo atmósfera inerte a una disolución de 1,1 g (6,15 mmoles) del compuesto  
30 obtenido después de la etapa 2.1, en THF anhidro, se añaden gota a gota 15,4 ml de una disolución (1M) de hidruro de litio y de aluminio en THF, la mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 2 horas y se enfría a temperatura ambiente. Se añaden lentamente y sucesivamente 0,6 ml de agua, 0,6 ml de sosa (1N) y 1,8 ml de agua, la

mezcla de reacción se agita 30 minutos a temperatura ambiente, el precipitado formado se elimina por filtración, se lava con THF (20 ml), el filtrado se concentra bajo presión reducida, se añaden 6,2 ml de una disolución de HCl (1M) en éter dietílico, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se  
5 concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1,0 g de compuesto hidroclorado en forma de un polvo marrón y se utiliza sin purificación en la etapa siguiente. Rendimiento : 86%.  $MH^+$ : 159,4 (tr: 0,53 min, condición 1)

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

10 Una mezcla de 9,5 g (32,8 mmoles) de (4-yodo-fenil)-acetato de etilo y de 9,16 g (36,1 mmoles) de bispinacolatodiborano en disolución en dimetilsulfóxido anhidro (65 ml) se desgasea con argón 15 minutos, se añaden 27,8 g (98,4 mmoles) de acetato de potasio y 1,34 g (1,64 mmoles) de paladio dicloro(fosfinoferroceno) y la  
15 mezcla de reacción se calienta a 55°C durante 1h30 bajo argón. La mezcla de reacción se diluye con 220 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se lava tres veces con agua (200 ml), se seca sobre  $Na_2SO_4$ , y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 10,8 g de compuesto en forma de un aceite marrón impuro, pero que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.  $MH^+$ : 291,2 (tr: 9,4 min, condición 1)

20 2.4 : {4-[7-amino-8-etil-6-(metilcarbamoil)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]fenil}acetato de etilo

A 6,16 g (21,9 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.5 ó 1.6 (según se haya empleado el método A o B) y a 7,64 g (26,3 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 2.3 en disolución en una mezcla de 1,2-dimetoxietano/  
25 etanol 2/1 (275 ml), se añaden 88 ml de una disolución acuosa de  $NaHCO_3$  saturada. Después de 15 minutos de desgasificación con argón, se añaden 1,27 g (1,1 mmoles) de Paladio tetraquistrifenilfosfina. El medio de reacción se calienta a 100°C durante 4 horas. El medio de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade agua (300 ml), el precipitado formado se filtra, se lava con agua (20 ml X2), se lava con acetato  
30 de etilo (50 ml) y se seca en vacío sobre  $P_2O_5$ . Se obtienen 5,3 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento : 59%. Punto de fusión 195°C.  $MH^+$ : 409,1 (tr: 5,89 min, condición 1)

15

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

A una suspensión de 0,87 g (2,1 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 2.4 en una mezcla 1/1 /1 de THF/ metanol/agua (12 ml), se añaden en una  
 5 porción 0,134 g (3,2 mmoles) de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 3 horas y se enfría a temperatura ambiente. Se añade agua (10 ml) y el medio se acidifica con una disolución de HCl (1N) hasta pH=2, el precipitado formado se aísla por filtración y se seca en vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se obtienen 0,78 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento 96%. Punto de fusión 260°C. MH<sup>+</sup>:  
 10 381,1 (tr: 6,74 min, condición 1)

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

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

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

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

3H); 1,24 (m, 9H).

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

5 **(compuesto n°19)**

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

Bajo atmósfera inerte, se añaden 6,23 g (38,5 mmoles) de N,N-carbodiimidazol a una suspensión de 6 g (35 mmoles) de ácido 2-cloropiridil  
10 acético en THF anhidro (90 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 2 horas, se añaden 5,43 g (57,7 mmoles) de 2-aminopiridina y la mezcla se calienta durante 2 horas a reflujo. Se añaden 200 ml de diclorometano a la mezcla de reacción, enfriado a temperatura ambiente, la fase orgánica así obtenida se lava con una disolución saturada de cloruro de amonio, con  
15 una disolución acuosa de sosa (1N), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (Eluyente diclorometano / acetato de etilo de 0% a 70% de acetato de etilo). Se obtienen 5,6 g de compuesto en forma de un polvo blanco. Rendimiento 65%. Punto de fusión : 130°C. MH<sup>+</sup>: 248,1 (tr: 5,45 min, condición 1).

20

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

Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 1, etapa 1.12, a partir de 0,32 g (1,3 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 3.1, de 0,41 g  
25 (1,4 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.7, de 74 mg (0,06 mmoles) de paladio tetraquitrifenilfosfina, de 14,5 ml de una disolución saturada de hidrógenocarbonato en una mezcla de 1,2-dimetoxietano/etanol (2/1) (19 ml), y de 0,26 ml de una disolución de HCl (1M) en éter, se obtienen 0,095 g de producto hidroclorado en forma de un polvo amarillo. MH<sup>+</sup>: 458,3 (tr: 6,3 min, condición 1). Rendimiento : 16%. Punto de fusión : 268-288°C(descomposición)

30

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 11,77(s, 1H); 11,3(s, 1H); 11,12(s, 1H); 8,74(d, 1H, 2Hz); 8,62(d, 1H, 8,1Hz); 8,49(d, 1H, 8,2Hz); 8,36(m, 1H); 8,35(d, 1H, 8,1Hz); 8,05(s+ dd, 2H, 2- 8,2Hz); 8(d, 1H, 8,4Hz); 7,9(dd, 1H, 7,2- 8,4Hz); 7,2(dd,

159

1H, 5,2- 7,2Hz); 6,33(2HCl); 4,64(m, 2H); 3,97 (s, 2H); 2,82(s, 3H); 1,33(t, 3H, 6,8Hz).

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

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

Bajo atmósfera inerte, a 0,26 g (0,95 mmoles) de ácido (5-bromo-piridin-2-il)-acético  
10 (del que una síntesis se describe en Tetrahedron, 1997, 53(24) 8257-8268 Gurnos J. et al) en disolución en THF anhidro (4 ml), se añaden sucesivamente 0,09 g (0,95 mmoles) de 2-aminopiridina, 0,31 g (2,4 mmoles) de diisopropiletilamina y 0,35 g (1,1 mmoles) de TBTU. La mezcla de reacción se agita 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el resto se  
15 recoge en acetato de etilo (20 ml), la fase orgánica así obtenida se lava con una disolución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y con una disolución saturada de hidrógenocarbonato (15 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente : diclorometano/acetato de etilo, 1% NH<sub>4</sub>OH), con un gradiente de 0% a 20% de  
20 acetato de etilo, 1% NH<sub>4</sub>OH. Se obtienen 0,125 g de compuesto en forma de un polvo blanco. Rendimiento : 45%. Punto de fusión : 131°C. MH<sup>+</sup>: 292-294 (tr: 6,1 min, condición 1)

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

Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 1, etapa 1.12, a partir de 0,42 g (1,4 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 4.1, de 0,46 g (1,6 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 1.7, de 83 mg (0,07 mmoles) de paladio tetraquistrifenilfosfina, de 15 ml de una disolución saturada  
30 de hidrógenocarbonato en una mezcla de 1,2-dimetoxietano/etanol (2/1) (24 ml), se obtienen 0,03 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento : 5%. Punto de fusión : 266°C. MH<sup>+</sup> 458,1 (tr: 6,5 min, condición 1)

RMN <sup>1</sup>H (400MHZ, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm) : 11,76 (s, 1H); 11,10 (q, 1H, 4,6 Hz); 10,78 (s,

(80)

1H); 9,32 (d, 1H, 2,3 Hz); 8,57 (d, 1H, 8,1Hz); 8,53 (dd, 1H, 2,3-8,2 Hz); 8,34 (d, 1H, 5Hz); 8,07 (d, 1H, 8,2Hz); 8,04 (d+s, 2H, 8,2 Hz); 7,78 (dd, 1H, 7,4-8,2 Hz); 7,59 (d, 1H, 8,1 Hz); 7,12 (dd, 1H, 5, 7,4Hz); 4,61 (m, 2H); 4,05 (s, 2H); 2,82 (d, 3H, 4,6 Hz); 1,3 (t, 3H, 6,8Hz).

5

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

10

5.1 : 4-ciclopropilmorfolina-3-carboxamida

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

25

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

Bajo atmósfera inerte, a una disolución de 0,58 g (3,4 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa 5.1, en THF anhidro, enfriado a 0°C, se añaden gota a gota 13,6 ml (13,6 mmoles) de una disolución (1N) de triborohidruro formando un complejo con tetrahidrofurano en THF. La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 3 h. Se añaden 15 ml de una disolución (1N) de HCl sobre la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente, después de 30 min de agitación la fase acuosa se decanta y se extrae 2 veces con éter (15 ml) y se alcaliniza por adición de una disolución (1N) de sosa. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo 4 veces

161

(20 ml) y con diclorometano 4 veces (20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto se recoge en metanol (4 ml) y se añaden 3,4 ml de una disolución de HCl en éter, la disolución se agita 30 minutos, se añaden 5 ml de éter, el sólido formado se recoge por filtración y se seca en vacío sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Se obtienen 0,51 g de producto, en forma de un polvo blanco. Rendimiento 78%.  $\text{MH}^+$ : 157,2 (tr: 0,4 min, condición 1).

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

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

A 0,13 g (0,25 mmoles) de este compuesto, en disolución en 2 ml de metanol, se añaden 0,02 g (0,3 mmoles) de una disolución de HCl concentrada al 35,6%. La mezcla se agita a TA durante 1 h, el sólido formado se recoge por filtración y se seca sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$  en vacío. Se obtienen 0,13 g de compuesto en forma de un polvo blanco. Rendimiento 92%. Punto de fusión :  $250^\circ\text{C}$ .  $\text{MH}^+$ : 519,2 (tr: 5,5 min, condición 1).

RMN (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11,74(s, 1H); 11,13(q, 1H, 4,6Hz); 10,33(s, 1H); 8,53 (d, 1H, 8,1Hz); 8,38(s, 1H); 8,16(d, 2H, 8,1Hz); 8,0(s, 1H); 7,97(d, 1H, 8,1Hz); 7,45(d, 2H, 8,1Hz); 4,61 (m, 2H); 4,03-3,79(m,3H) ; 3,69-3,24(m,8H) ; 2,95(m, 1H); 2,81(s, 3H); 1,32(t, 3H, 6,9Hz); 1,16-0,92(m, 4H).

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

5        6.1 : (4R)-1-etil-4-fluoro-L-prolinamida

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

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

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

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

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

A 0,24 g (1,6 mmoles) de compuesto procedente de la etapa 6.2 en disolución

163

- en DMF anhidro (4 ml), se añaden 0,41 g (4,1 mmoles) de trietilamina seguidos de 0,63 g (1,7 mmoles) de fluoruro de ácido procedente de la etapa anterior. La mezcla se agita a TA durante una noche, el DMF se evapora en vacío, el resto se recoge en diclorometano (20 ml) y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente : diclorometano/metanol), con un gradiente de 0% a 3% de metanol. Se obtienen 0,075 g de compuesto en forma de un polvo blanco. Rendimiento : 9%. Alfa D= -12 (concentración 25 mg/ml en MeOH). MH<sup>+</sup>: 509 (tr: 5,2 min, condición 1).
- 10 A 0,07 g (0,13 mmoles) del compuesto procedente de la etapa anterior en disolución en metanol (2,5 ml), se añaden 0,13 ml (0,13 mmoles) de una disolución HCl (1M) en éter. La mezcla se agita a TA durante 1 hora y se concentra bajo presión reducida. El sólido se tritura en diclorometano (2 ml), se filtra y se seca en vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se obtienen 0,05 g de compuesto en forma de un polvo amarillo claro.
- 15 Rendimiento : 59%. Punto de fusión 170°C. MH<sup>+</sup>: 509,3 (tr: 5,2 min, condición 1).
- RMN 1H (400MHZ, DMSO- d<sub>6</sub>), δ (ppm) : 11,73(s1H); 11,12(m, 1H); 10,56(s, 1H); 8,59(t, 1H, 5,6Hz); 8,54(d, 1H, 8,1Hz); 8,16 (d, 2H, 8,3 Hz); 7,99(s,1H); 7,96(d, 1H, 8,1Hz); 7,48(d, 2H, 8,3Hz); 5,41(dt, 1H, 4,9- 53,2Hz); 4,61 (m, 2H); 3,9(m, 1H); 3,82-3,44(m,6H) ; 3,38(m, 1H); 3,12(m,1H); 2,82(m, 3H); 2,36(m, 1H); 2,02(m, 1H);
- 20 1,33(t, 3H, 6,8Hz); 1,24(t, 3H, 7,9Hz)

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

25

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

- Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 2, etapa 2.1, a partir de 0,2 g (1,1 mmoles) de 4,4-difluoro-2(S)-pirrolinacarboxamida (de la que una síntesis se describe en Bioorg Med Chem 12(23) 2004 6053-6061 Fukushima H. et al), de 0,18 g (1,2 mmoles) de yoduro de etilo y de 0,32 g (3,7 mmoles) de NaHCO<sub>3</sub> en DMF anhidro (3,5 ml), se obtienen 0,18 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento : 95%. Punto de fusión : 138°C. MH<sup>+</sup>: 179,2 (tr: 1,25 min, condición 1).
- 30

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

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

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

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

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

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

165

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

5      8.1 : 4-Etil-morfolina-3-carboxamida:

Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 2, etapa 2.1, a partir de 0,2 g (1,1 mmoles) de morfolina-3 -carboxamida (de la que la síntesis se describe en WO2005026156, Hennequin L.F.A.. et al), de 0,18 g (1,2 mmoles) de yoduro de etilo y de 0,32 g (3,7 mmoles) de NaHCO<sub>3</sub> en DMF anhidro (3,5 ml), se obtienen  
10 0,18 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento : 95%. Punto de fusión : 127°C. MH<sup>+</sup>: 159,3 (tr:0,35 min, condición 1).

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

Bajo atmósfera inerte, a 0,06 g (0,38 mmoles) de compuesto procedente de  
15 8.1 en disolución en THF anhidro, se añaden 0,76 ml (0,76 mmoles) de una disolución (1M) en THF de hidruro de litio y de aluminio y la mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 5 h. A la mezcla enfriada a TA, se añaden sucesivamente 28 µl de agua, 28 µl de sosa (1N) y 84 µl de agua para formar una « torta ». La mezcla se agita vigorosamente durante 30 minutos y el precipitado se elimina por  
20 filtración. El filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar 0,06 g de producto en forma de un aceite incoloro, que se utiliza sin purificación en la etapa siguiente.

Rendimiento : 100%.

RMN <sup>1</sup>H (300MHZ, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm) :3,82(m, 2H); 3,61(m, 2H); 2,92(m, 2H);  
25 2,77(m, 2H); 2,4(m, 3H); 1,53(s, 2H); 1.1(t, 3H, 7,5Hz).

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

30 Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 7, etapa 7.3, a partir de 0,14 g (0,37 mmoles) de compuesto procedente de la etapa 2.5, de 0,05 g (0,37 mmoles) del compuesto procedente de la etapa 8.2, de 0,13 g (0,4 mmoles) de TBTU y de 0,12 g (0,92 mmoles) de diisopropiletilamina en DMF anhidro (4 ml), y de

168

0,17 ml de una disolución de HCl (1M) en éter. Se obtienen 0,07 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento : 50%. Punto de fusión : 190°C. MH<sup>+</sup>: 507,1 (tr: 5,4 min, condición 1).

RMN <sup>1</sup>H (400MHZ, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 11,73(s, 1H); 11,12(q, 1H, 4,6Hz);  
5 11,03+10,76(2s, 1H); 8,52 (d, 2H, 8,1Hz); 8,15(d, 2H, 8,1Hz); 7,98(s ancho, 1H); 7,95 (d,1H, 8,1 Hz); 7,47(d, 2H, 8,1Hz); 4,61 (m, 2H); 3,94(m, 2H); (3,81(m, 1H); 3,58(m, 3H); 3,38(m, 4H); 3,18(m, 3H); 2,81(d, 3H, 4,6Hz); 1,28 (m, 6H).

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

9.1 : ácido (5-clorotiofen-2-il)acético

A 19,7 g (158,8 mmoles) de FAMSO, se añaden 1,2 g (29,8 mmoles) de  
15 hidróxido de sodio en polvo, la mezcla se calienta a 70°C durante 30 min, se añaden 3 g (19,8 mmoles) de 5-cloro-2-tiofencarboxaldehído y la mezcla se calienta de nuevo a 70°C durante una noche. A temperatura ambiente, se añaden 850 ml de agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 veces 430 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre  
20 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 6,7 g de producto en forma de un aceite marrón y se utilizan sin purificación en la etapa siguiente.

MH<sup>+</sup>: 253 (tr : 7,6 min condición 1)

A 6,7 g del compuesto obtenido después de la etapa anterior, en disolución en  
25 etanol (44 ml), se añaden 33 ml (132 mmoles) de una disolución de HCl (4M) en dioxano y la mezcla se calienta a 80°C durante 2h15. La mezcla enfriada a TA, se diluye con acetato de etilo (400 ml) y se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (350 ml), y de NaCl (200 ml), la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía flash  
30 en columna de gel de sílice (eluyente : heptano/ diclorometano), con un gradiente de 0% a 50% de diclorometano. Se obtienen 1,93 g de producto en forma de un aceite marrón. Rendimiento : 32%. MH<sup>+</sup>: 205,1 (tr : 5,33 min condición 1)

A 1,93 g (6,6 mmoles) del compuesto obtenido después de la etapa anterior,

167

en disolución en una mezcla de disolvente (THF/ metanol/ agua 1/ 1/ 1) (33 ml), se añaden 0,97 g (23,1 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. La mezcla se calienta a 70°C durante 2 h, se enfría a TA y se acidifica hasta pH= 1 por adición de 23 ml de una disolución acuosa de HCl (1N) y se extrae con diclorometano (2 veces 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 1,44 g de producto en forma de un polvo marrón y se utilizan sin purificación en la etapa siguiente. MH<sup>+</sup>: 176 (tr : 12,3 min condición GC Cl/CH<sub>4</sub>+).

10 9.2 : 2-(5-clorotiofen-2-il)-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]acetamida:

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

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

20

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

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

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

10.1 *N*-[2-(4-bromofenil)etil]piridin-2-amina

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

- 15 10.2 : Hidrocloruro de 2-amino-1-etil-*N*-metil-4-oxo-7-{4-[2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (compuesto 64)

Mismo modo de operación que el descrito en el ejemplo 1, etapa 1.12, a partir de 0,3 g (1,1 mmoles) de compuesto obtenido después de la etapa 10.1, de 0,345 g  
20 (1,2 mmoles) de compuesto obtenido después de la etapa 1.7, de 0,06 g (0,05 mmoles) de paladio tetraquistrifenilfosfina y de 4,7 ml de una disolución NaHCO<sub>3</sub> saturada, en una mezcla de DME/ EtOH/ 2/1 (15 ml). 0,12 g de producto así obtenidos se recogen en metanol (3 ml) y se añaden 0,03 ml HCl concentrado 36%. Se obtienen 0,130 g de producto en forma de polvo blanco. Rendimiento : 25 %.

- 25 Punto de fusión : 242°C. MH<sup>+</sup>: 497 (tr: 5,33 min, condición 1).

RMN <sup>1</sup>H (400MHZ, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm) : 13,7(s, 1H); 11,73(m, 1H); 11,12(q, 1H, 4,5Hz); 8,9(s, 1H); 8,52(d, 1H, 8,1Hz); 8,17(d, 2H, 8,3Hz); 8,02 (s ancho, 1H); 7,96(d, 1H, 8,1Hz); 7,89(m, 1H); 7,51(d, 2H, 8,3Hz); 7,08(d, 1H, 9,1Hz); 6,84(t ancho, 1H, 6,7Hz); 4,6(m, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,01 (t, 2H, 7,2Hz); 2,81 (d, 3H, 4,5Hz); 1,32 (t, 3H,  
30 6,9Hz).

Los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 23, 25, 28, 30, 31, 45, 46, 47, 51, 52, 56, 62, 63 y 64 se sintetizaron según la vía de síntesis

169

descrita en el ejemplo 1. Los compuestos 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 48, 49, 50, 53, 54, y 55 se sintetizaron según la vía de síntesis descrita en el ejemplo 2. Los compuestos 29, 34 y 43 se sintetizaron según la vía de síntesis descrita en el ejemplo 3.

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

La tabla 1 ilustra los compuestos de fórmula (Ia) correspondiente a los compuestos de fórmula (I) para los que U representa un grupo carbonilo y

10  $R_6 = -(CH_2)_n-L$

La tabla 2 ilustra los compuestos de fórmula (Ib) correspondiente a los compuestos de fórmula (I) para los que U representa un grupo carbonilo, Y, V y W representan un grupo  $-CH-$ , Z representa un átomo de carbono, R7 representa un

15 átomo de hidrógeno y  $R_6 = -(CH_2)_n-L$ .

La tabla 3 ilustra los compuestos de fórmula (Ic) correspondiente a los compuestos de fórmula (I) para los que U representa un grupo  $-CH_2-$ , Z, Y, V y W representan un grupo  $-CH-$ , R7 representa un átomo de hidrógeno, y  $R_6 = -(CH_2)_n-L$ .

20

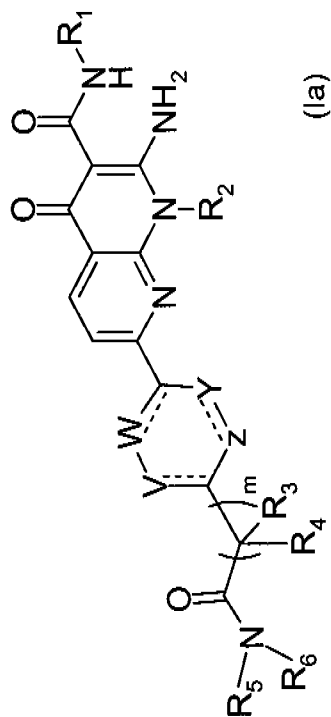
En estas tablas :

- en la columna « sal », « - » representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « HCl » representa un compuesto en forma de hidrocloreuro y la relación entre paréntesis es la relación (ácido:base),

- 25 - Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu e i-Bu representan respectivamente los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo e isobutilo, y

- Ph y Bn representan respectivamente los grupos fenilo y bencilo.

Tabla 1 :

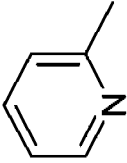
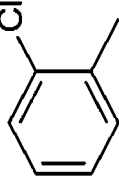
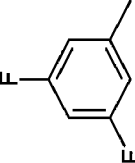
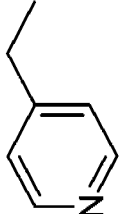
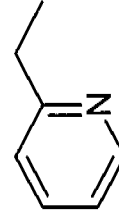
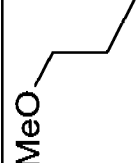


Con  $R_6 = (CH_2)_n-L$ ,

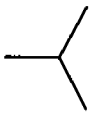
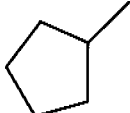
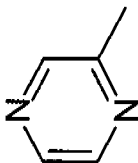
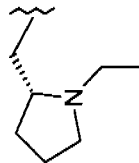
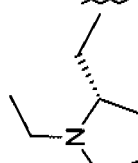
(\*) condición LC/UV/MS, si no se mencionan, se utilizan las condiciones 1.

| N° | m | n | R1  | R3 | R4 | R5  | R6 | R2 | V  | W  | Y  | Z  | Sal           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureza<br>MH+ | Punto de<br>fusión (°C) |
|----|---|---|-----|----|----|-----|----|----|----|----|----|----|---------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 1  | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H   |    | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 7,2 (3)<br>97 %<br>456,36           | 299                     |
| 2  | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | CH3 |    | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 9,6<br>94,5%<br>505,4               | 138                     |
| 3  | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H   |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1,07) | 6,4 (3)<br>100 %<br>457             | 270                     |

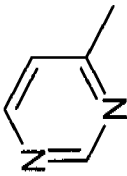
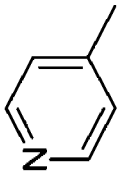
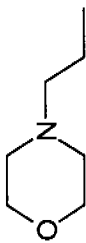
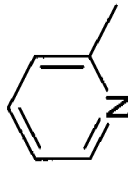
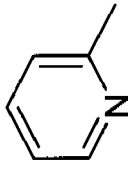
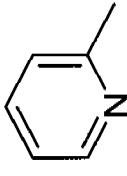
17

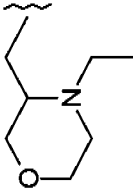
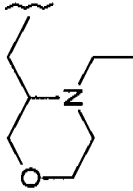
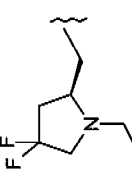
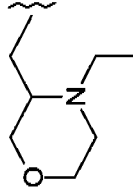
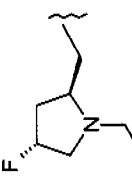
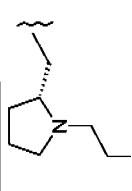
| N° | m | n | R1  | R3 | R4 | R5 | R6                                                                                    | R2 | V  | W  | Y  | Z  | Sal           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureza<br>MH+ | Punto de<br>fusión (°C) |
|----|---|---|-----|----|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 4  | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1,07) | 6,7 (3)<br>95,6%<br>457             | 258                     |
| 5  | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 7,9 (3)<br>96 %<br>490              | >260                    |
| 6  | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 8,1<br>100 %<br>492                 | >260                    |
| 7  | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1,07) | 4,9 (3)<br>97 %<br>471,1            | 230                     |
| 8  | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1,07) | 5,1 (3)<br>96 %<br>471,1            | 268                     |
| 9  | 1 | 2 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 6,2<br>98,4%<br>438,5               | 262                     |

172

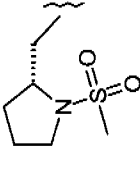
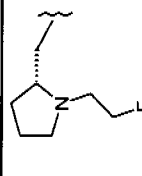
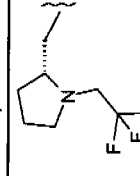
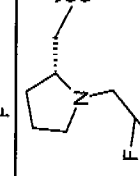
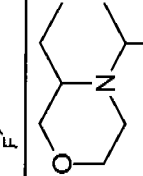
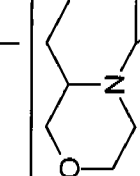
| N° | m | n | R1  | R3 | R4 | R5 | R6                                                                                    | R2 | V  | W  | Y  | Z  | Sal | LCMS<br>tr min (*)<br>pureza<br>MH+ | Punto de<br>fusión (°C) |
|----|---|---|-----|----|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|-----|-------------------------------------|-------------------------|
| 10 | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -   | 6,3<br>96,5%<br>420,3               | >260                    |
| 11 | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -   | 6,6<br>99,2%<br>422,5               | 315                     |
| 12 | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -   | 14,3(2)<br>98,7%<br>448,3           | 300                     |
| 13 | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |   | Et | CH | CH | CH | CH | -   | 6,6<br>97 %<br>458,3                | 290                     |
| 14 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | -   | 4,8<br>97,4%<br>491,3               | 270                     |
| 15 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | -   | 4,8<br>97,9%<br>491,3               | 262                     |

133

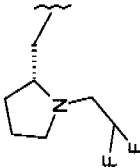
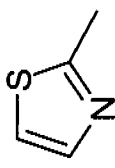
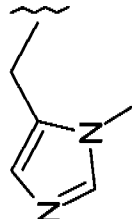
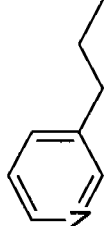
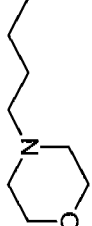
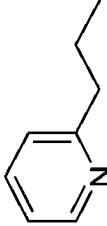
| N° | m | n | R1  | R3 | R4  | R5 | R6                                                                                    | R2 | V  | W  | Y  | Z  | Sal           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureza<br>MH+ | Punto de<br>fusión (°C) |
|----|---|---|-----|----|-----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 16 | 1 | 0 | CH3 | H  | H   | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 6,59<br>6,5%<br>458,3               | >280                    |
| 17 | 1 | 0 | CH3 | H  | H   | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1,07) | 5,07<br>96%<br>457,3                | 250                     |
| 18 | 1 | 2 | CH3 | H  | H   | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1,07) | 5,34<br>100%<br>493,2               | 220-222                 |
| 19 | 1 | 0 | CH3 | H  | H   | H  |   | Et | CH | CH | N  | CH | HCl<br>(1,15) | 6,3<br>97,7%<br>458,3               | 268-288                 |
| 20 | 1 | 0 | CH3 | H  | CH3 | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1,07) | 7,7<br>97,7%<br>471,1               | 188                     |
| 21 | 1 | 0 | CH3 | H  | H   | H  |  | Et | CH | CH | CH | N  | -             | 6,5<br>96,3%<br>458,1               | 266                     |

| N° | m | n | R1  | R3 | R4  | R5 | R6                                                                                    | R2 | V  | W  | Y  | Z  | Sal           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureza<br>MH+ | Punto de<br>fusión (°C) |
|----|---|---|-----|----|-----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 22 | 1 | 1 | CH3 | H  | H   | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1,15) | 5,4<br>95%<br>507,1                 | 188-190                 |
| 23 | 1 | 1 | CH3 | H  | H   | H  |    | Et | CH | CH | CH | N  | HCl<br>(1,07) | 4,6<br>97,8%<br>508,4               | 199                     |
| 24 | 1 | 1 | CH3 | H  | H   | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1,07) | 6,04<br>100 %<br>527,3              | 266                     |
| 25 | 1 | 1 | CH3 | H  | CH3 | H  |   | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1,07) | 5,7<br>96,5%<br>521,3               | 190                     |
| 26 | 1 | 1 | CH3 | H  | H   | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1,07) | 5,2<br>96,7%<br>509,3               | 170                     |
| 27 | 1 | 1 | CH3 | H  | H   | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | HC<br>(1,07)  | 4,64<br>509,3                       | 180                     |

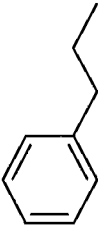
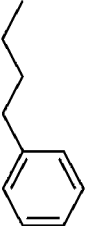
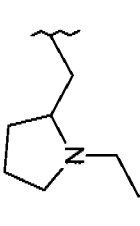
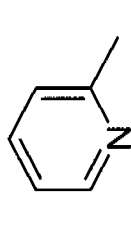
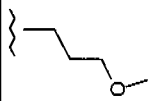
175

| N° | m | n | R1  | R3 | R4 | R5 | R6                                                                                    | R2 | V  | W  | Y  | Z  | Sal           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureza<br>MH+ | Punto de<br>fusión (°C)   |         |
|----|---|---|-----|----|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---------------|-------------------------------------|---------------------------|---------|
| 28 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 6,7<br>97,2%<br>541,2               | >260                      |         |
| 29 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | N  | CH | HCl<br>(1,07) | 4,97<br>92%<br>510,2                | 194                       |         |
| 30 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | CH            | -                                   | 7,1<br>99,1%<br>545,2     | >260    |
| 31 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | CH            | HCl<br>(1,07)                       | 9,8 (2)<br>96,4%<br>527,3 | 214-228 |
| 32 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |   | Et | CH | CH | CH | CH | CH            | HCl<br>(1,07)                       | 9,1 (2)<br>93,2%<br>521,3 | 192     |
| 33 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | CH            | HCl<br>(1,07)                       | 5,5<br>97,8%<br>519,2     | 250     |

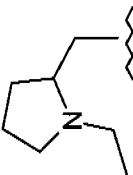
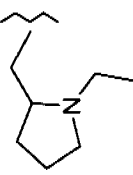
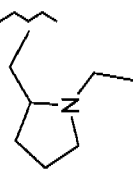
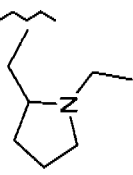
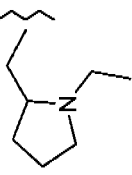
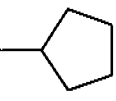
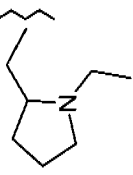
178

| N° | m | n | R1  | R3 | R4 | R5 | R6                                                                                    | R2 | V  | W  | Y  | Z  | Sal           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureza<br>MH+ | Punto de<br>fusión (°C) |
|----|---|---|-----|----|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 34 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | N  | CH | HCl<br>(1,07) | 5,2<br>92,1%<br>528,2               | 260                     |
| 35 | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | -             | 7,2<br>94,4%<br>463,2               | 303                     |
| 36 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1,07) | 5,2<br>96,3%<br>474,2               | 270                     |
| 37 | 1 | 2 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1,07) | 5,4<br>98,7%<br>485,2               | 222                     |
| 38 | 1 | 3 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1,07) | 5,2<br>98,2%<br>507,2               | 196                     |
| 39 | 1 | 2 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1,07) | 5,4<br>96,5%<br>485,2               | 248                     |

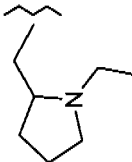
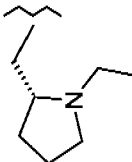
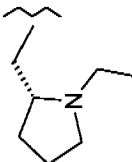
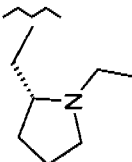
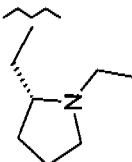
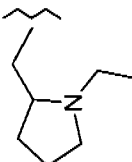
137

| N° | m | n | R1  | R3 | R4 | R5 | R6                                                                                    | R2                                                                                    | V  | W  | Y  | Z  | Sal           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureza<br>MH+ | Punto de<br>fusión (°C) |
|----|---|---|-----|----|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|---------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 40 | 1 | 2 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et                                                                                    | CH | CH | CH | CH | -             | 7,7<br>99,3%<br>484,2               | 270                     |
| 41 | 1 | 3 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et                                                                                    | CH | CH | CH | CH | -             | 8,3 (3)<br>97,1%<br>498,3           | 278                     |
| 42 | 1 | 2 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et                                                                                    | CH | CH | CH | CH | -             | 7,3<br>96,4%<br>487,2               | 252                     |
| 43 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |    | Et                                                                                    | CH | S  | N  | -  | HCl<br>(1,07) | 5,1<br>96,2%<br>498,2               | 228                     |
| 44 | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |  |  | CH | CH | CH | CH | HCl<br>(1,07) | 6,45<br>99,8%<br>501,3              | 230                     |
| 45 | 1 | 0 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et                                                                                    | CH | CH | CH | CH | -             | 5,4<br>98%<br>513,2                 | 267                     |

178

| N° | m | n | R1               | R3 | R4 | R5 | R6                                                                                    | R2                                                                                    | V  | W  | Y  | Z  | Sal | LCMS<br>tr min (*)<br>pureza<br>MH+ | Punto de<br>fusión (°C) |
|----|---|---|------------------|----|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|-----|-------------------------------------|-------------------------|
| 46 | 2 | 1 | CH3              | H  | H  | H  |    | Et                                                                                    | CH | CH | CH | CH | -   | 9,8 (2)<br>97,6%<br>505,4           | 218                     |
| 47 | 3 | 1 | CH3              | H  | H  | H  |    | Et                                                                                    | CH | CH | CH | CH | -   | 5,7<br>97,6%<br>519,4               | 230                     |
| 48 | 1 | 1 | $-(CH_2)_2-CH_3$ | H  | H  | H  |    | Et                                                                                    | CH | CH | CH | CH | -   | 5,9<br>96,8%<br>519,4               | 264                     |
| 49 | 1 | 1 | CH3              | H  | H  | H  |   | $CH_2CF_3$                                                                            | CH | CH | CH | CH | -   | 5,6<br>97,1%<br>545,2               | 300                     |
| 50 | 1 | 1 | CH3              | H  | H  | H  |  |  | CH | CH | CH | CH | -   | 5,7<br>98,7%<br>531,4               | 222                     |
| 51 | 4 | 1 | CH3              | H  | H  | H  |  | Et                                                                                    | CH | CH | CH | CH | -   | 5,9<br>94,2%<br>533,4               | 180                     |

179

| N° | m | n | R1  | R3                                                                                  | R4 | R5 | R6                                                                                    | R2    | V   | W  | Y  | Z  | Sal           | LCMS<br>tr min (*)<br>pureza<br>MH+ | Punto de<br>fusión (°C) |
|----|---|---|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|----|----|----|---------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 52 | 1 | 1 | CH3 | H                                                                                   | H  | H  |    | Et    | -   | S  | CH | CH | -             | 5,3<br>98%<br>497                   | 250                     |
| 53 | 1 | 1 | CH3 | H                                                                                   | H  | H  |    | IsoBu | CH  | CH | CH | CH | -             | 5,66<br>98,9%<br>519,3              | 233                     |
| 54 | 1 | 1 | CH3 |  |    | H  |    | Et    | CH  | CH | CH | CH | -             | 5,8<br>99,3%<br>517,2               | 189                     |
| 55 | 1 | 1 | CH3 | H                                                                                   | H  | H  |   | Et    | -   | N  | CH | S  | -             | 5,06<br>99,6%<br>498,2              | 214                     |
| 56 | 1 | 1 | CH3 | H                                                                                   | H  | H  |  | Et    | CH  | CF | CH | CH | -             | 5,47<br>98%<br>509,2                | 253                     |
| 57 | 1 | 1 | CH3 | H                                                                                   | H  | H  |  | Et    | CCI | CH | CH | CH | HCl<br>(1,07) | 5,58<br>96,6%<br>525,2              | 228                     |

180

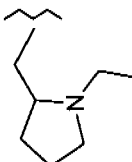
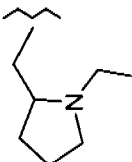
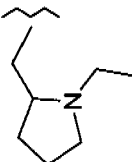
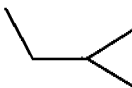
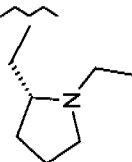
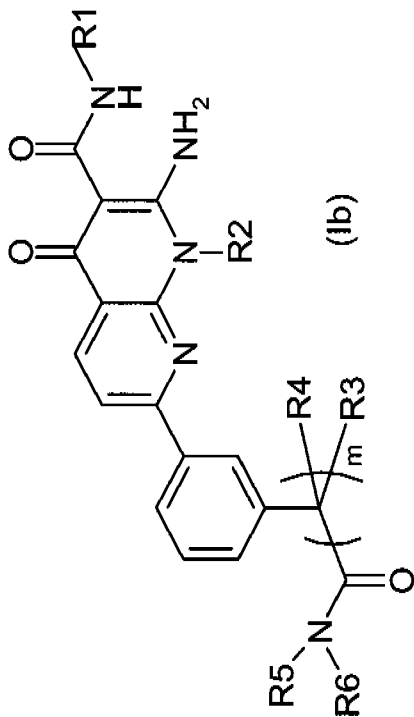
| N° | m | n | R1  | R3 | R4 | R5 | R6                                                                                   | R2                                                                                  | V    | W    | Y  | Z  | Sal | LCMS<br>tr min (*)<br>pureza<br>MH+ | Punto de<br>fusión (°C) |
|----|---|---|-----|----|----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------|----|----|-----|-------------------------------------|-------------------------|
| 58 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |   | Et                                                                                  | CF   | CH   | CH | CH | -   | 5,45<br>93,2%<br>509,2              | 275                     |
| 59 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |   | Et                                                                                  | CCH3 | CH   | CH | CH | -   | 5,51<br>96 %<br>505,2               | 277                     |
| 60 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |   |  | CH   | CH   | CH | CH | -   | 5,59<br>98,3%<br>517,2              | 260                     |
| 61 | 1 | 1 | CH3 | H  | H  | H  |  | Et                                                                                  | CH   | CCH3 | CH | CH | -   | 5,52<br>92%<br>505,2                | 178                     |

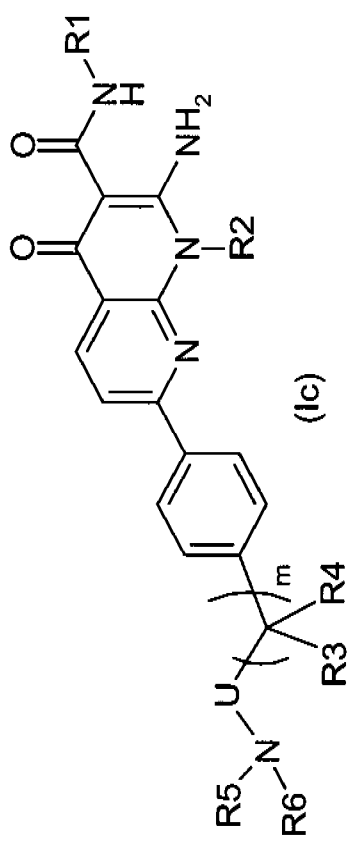
Tabla 2.:



Con Y, V, W que representan un grupo -CH-, Z representa un átomo de carbono, R7 representa un átomo de hidrógeno y R6 = -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L (\*) condición LC/UV/MS, si no se mencionan, se utilizan las condiciones 1.

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

Tabla 3 :



Con U = -CH<sub>2</sub>-, V, W representan un grupo -CH-, Z representa un átomo de carbono, R7 representa un átomo de hidrógeno y R6 = -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L

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

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

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

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

5

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

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

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

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

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

35 Parece así que los compuestos según la invención tienen una actividad inhibidora sobre la actividad tirosina quinasa de PDGF-R beta. Esta actividad se proporciona por la

184

concentración que inhibe 50% de la proliferación de las células Baf3 tel/PDGF ( $Cl_{50}$ ). Las  $Cl_{50}$  de los compuestos según la invención son inferiores a  $1,0\mu M$ .

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30

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

Los productos se preparan en mortero con 0,5% de tween 80 y metilcelulosa 0,6% csp volumen final. Según los casos de las preparaciones pueden utilizarse vehículos diferentes : agua, mezcla labrasol solutol agua glucosada 5%. Los productos

en suspensión o solubilizados se administran con el alimento (10ml/kg) a ratones hembra Balb/c con edades de 8 a 15 sem.

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

5 Los animales se anestesian por inyección (10ml/kg) intra-peritoneal de una mezcla (0,1g/kg) ketamina- (20mg/kg) xilazina. Se efectúa una laparotomia para desnudar el conjunto aorta abdominal descendente y vena cava inferior. La extracción sanguínea se realiza con jeringa y aguja secas a nivel de la vena o de la arteria. La sangre se transfiere inmediatamente a tubos con heparina litio (BD microtainer). Una  
10 centrifugación de 3 min a 12.000 rpm/min permite recuperar el plasma sobre el que puede efectuarse el ensayo bioquímico después de conservación por congelación a -20°C.

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

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

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

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

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

5

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

10

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

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

15

de la tirosina quinasa del receptor Flt-3.

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

20

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

25

síndromes mieloproliferativos, y síndromes mielodisplásicos.

Y tales como los cánceres de tumores sólidos por ejemplo cánceres de pulmón (NSCLC), de hueso, de páncreas, de la piel, síndrome de Kaposi, melanomas

intraoculares, cánceres de mama, de útero, del cuello del útero, de ovarios, del endometrio, de la vagina, de la vulva, de la uretra, del pene, de la próstata, carcinomas de las trompas de Falopio, cánceres tal como GIST y de la región anal, del recto, del intestino delgado, de colon, del estómago, del esófago, de las glándulas endocrinas, 5 tiroides, paratiroides o suprarrenales, sarcomas de los tejidos blandos, sarcomas de Ewing, osteosarcomas, dermatofibrosarcoma y otros fibrosarcomas, cánceres de la vejiga o del riñón, neoplasmas del sistema nervioso central, tumores de la columna vertebral y desmoides, gliomas del tronco cerebral y glioblastomas, adenomas pituitarios y sus metástasis.

10

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

En efecto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos o 15 mezclados con al menos un agente de quimioterapia que puede elegirse entre los agentes citotóxicos y/o los antiangiogénicos. Por ejemplo, los agentes antiangiogénicos pueden ser un compuesto inhibidor de la actividad quinasa de VEGF-R o un compuesto antagonista de un factor de crecimiento.

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

Las combinaciones de los compuestos de la invención con los agentes de quimioterapia citados anteriormente y/o las radiaciones son otro objeto de la presente 25 invención.

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.

30

Estos medicamentos encuentran igualmente su empleo en terapéutica, en enfermedades proliferativas no-malignas, como por ejemplo restenosis, aterosclerosis, trombosis, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, hipertensión arterial pulmonar, fibrosis, nefropatía diabética, glomerulonefritis, pielonefritis crónica, hemangiomas, 35 enfermedades auto-inmunes tales como psoriasis, esclerodermatitis, inmunosupresión (rechazo de injertos por ejemplo).

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones

farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este último, o también un solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

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

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal,  
20 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.

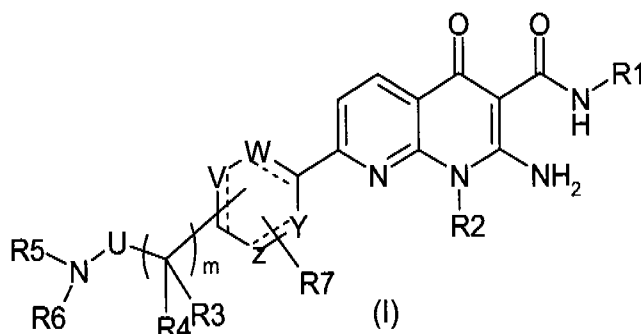
25 A título de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes :

|    |                              |           |
|----|------------------------------|-----------|
|    | Compuesto según la invención | 50,0 mg   |
|    | Manitol                      | 223,75 mg |
|    | Croscarmelosa sódica         | 6,0 mg    |
| 30 | Almidón de maíz              | 15,0 mg   |
|    | Hidroxipropil-metilcelulosa  | 2,25 mg   |
|    | Estearato de magnesio        | 3,0 mg    |

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un  
35 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 farmacéuticamente aceptables o solvatos.

**REIVINDICACIONES**

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



**R<sub>1</sub>** representa un grupo alquilo (C1-C4),

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

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

**Y, Z, V y W** representan, independientemente los unos de los otros un grupo

$-CH-$  o un átomo de carbono sustituido opcionalmente con un grupo R<sub>7</sub> o un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre o un oxígeno, o sin átomo, entendiéndose que el ciclo debe ser aromático y comprender entre 5 y 6 eslabones,

**R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>** representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4) lineal, o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman junto con el carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo (C3-C5),

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

**R<sub>5</sub>** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4),

**R<sub>6</sub>** representa  $-(CH_2)_n-L$  en el que  $n=0,1,2,3$  y **L** es un grupo

seleccionado independientemente entre los grupos siguientes :

- un grupo alquilo (C1-C5) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4),
- un grupo cicloalquilo (C3-C5),
- un arilo que comprende 6 átomos de carbono y sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógenos,
- un heteroarilo que comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno o de azufre, sustituido opcionalmente con un grupo alquilo (C1-C4),
- un heterociclo saturado en el que dicho heterociclo comprende entre 4 y 7 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y está sustituido opcionalmente en cualquier posición, incluido sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo fluoroalquilo (C1-C4), un grupo alquilo (C1-C4) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquil (C1-C4) sulfonamida, pudiendo ser la configuración absoluta de un carbono sustituido sobre dicho heterociclo R o S, o racémica,

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

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

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

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

y/o

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

y/o

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

y/o

**Y, Z, V y W** representan, independientemente los unos de los otros un

grupo

-CH- o un átomo de carbono sustituido opcionalmente con un grupo R7 o un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, o sin átomo, entendiéndose que el ciclo debe ser aromático y comprender entre 5 y 6 eslabones, y/o

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

y/o

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

y/o

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

y/o

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

- un grupo alquilo (C1-C5) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4),
- un grupo cicloalquilo (C3-C5),
- arilo que comprende 6 átomos de carbono y sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógenos,
- heteroarilo que comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno o de azufre, sustituido opcionalmente con un grupo alquilo (C1-C4),
- heterociclo saturado en el que dicho heterociclo comprende entre 5 y 7 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y está sustituido opcionalmente en cualquier posición, incluido sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo fluoroalquilo (C1-C4), un grupo alquilo (C1-C4) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquil (C1-C4) sulfonamida, pudiendo ser la configuración absoluta de un carbono sustituido sobre dicho heterociclo R o S, o racémica,

y/o

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-amino-1-etil-7-[6-(2-({[(4-etilmorfolin-3-il)metil]amino}-2-oxoetil)piridin-3-il)-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,

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

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

2-amino-1-etil-7-{4-[2-({[(2S,4R)-1-etil-4-fluoropirrolidin-2-il]metil}amino)-2-

oxoetil]fenil}-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-7-{4-[2-({[(2R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]fenil}-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-N-metil-7-{4-[2-({[(2R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]fenil}-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-7-{5-[2-({[(2R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]piridin-2-il}-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-({[(2R)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il]metil}amino)etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-7-{4-[2-({[(2R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]fenil}-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-N-metil-7-{4-[2-({[4-(1-metiletil)morfolin-3-il]metil}amino)-2-oxoetil]fenil}-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-7-{4-[2-({[4-ciclopropilmorfolin-3-il]metil}amino)-2-oxoetil]fenil}-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-7-{5-[2-({[(2R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]piridin-2-il}-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-(1,3-tiazol-2-ilamino)etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-N-metil-7-{4-[2-({[(1-metil-1H-imidazol-5-il]metil}amino)-2-oxoetil]fenil}-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-[(2-piridin-3-ilet)amino]etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-N-metil-7-{4-[2-({[3-morfolin-4-ilpropil]amino)-2-oxoetil]fenil}-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-[(2-piridin-2-ilet)amino]etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-[(2-fenilet)amino]etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-N-metil-4-oxo-7-{4-[2-oxo-2-[(3-fenilpropil)amino]etil]fenil}-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-N-metil-7-{4-[2-({[(1-metil-1H-pirrol-2-il]etil}amino)-2-oxoetil]fenil}-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-7-{4-[2-({[(1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-2-oxoetil]-1,3-tiazol-

2-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-7-[4-[2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil]fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-7-[4-(2-[[1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino]-2-oxoetil)fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-7-[4-(3-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-3-oxopropil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-7-[4-(4-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-4-oxobutil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-7-[4-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)fenil]-4-oxo-N-propil-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-7-[4-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)fenil]-N-metil-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-ciclopentil-7-[4-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-7-[4-(5-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-5-oxopentil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
1-etil-7-[5-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)tiofen-2-il]-N,2-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-7-[4-[2-([[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil]amino)-2-oxoetil]fenil]-N-metil-1-(2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-7-[4-[1-([[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil]carbamoil)ciclopropil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-7-[2-[2-([[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil]amino)-2-oxoetil]-1,3-tiazol-4-il]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-etil-7-[4-[2-([[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil]amino)-2-oxoetil]-2-fluorofenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-7-[3-cloro-4-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-7-[3-fluoro-4-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-7-[3-metil-4-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil)fenil]-1-etil-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,  
2-amino-1-(ciclopropilmetil)-7-[4-(2-[[1-(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-

oxoetil)fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,

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

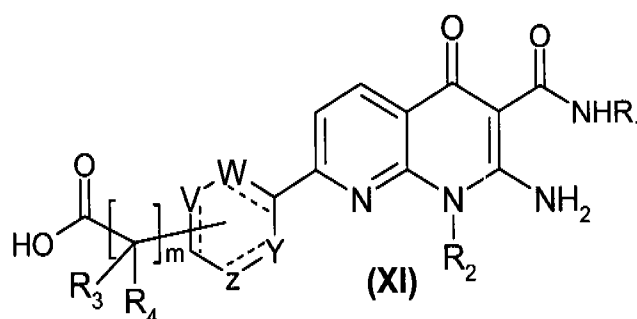
2-amino-1-etil-7-[3-(2-[[[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]-2-oxoetil]fenil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida,

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

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

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

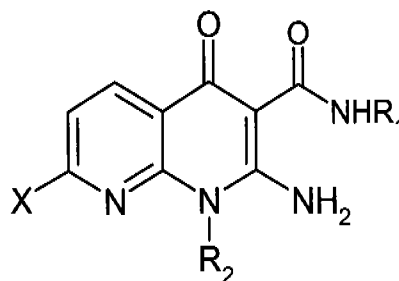
8. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XI) :



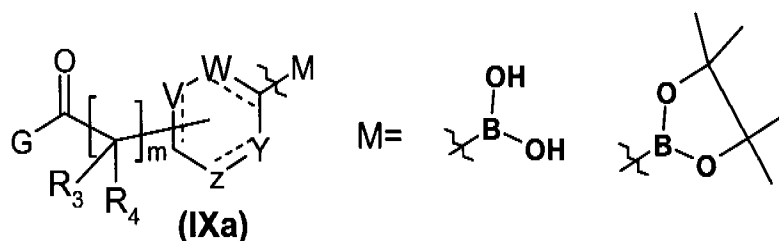
con un compuesto de fórmula  $\text{HNR}_5\text{R}_6$ , en presencia de un agente de acoplamiento y de una base,

siendo  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{V}$ ,  $\text{W}$ ,  $\text{Y}$ ,  $\text{Z}$ ,  $m$  tales como se han definido en la reivindicación 1.

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



con un compuesto de fórmula (IXa)

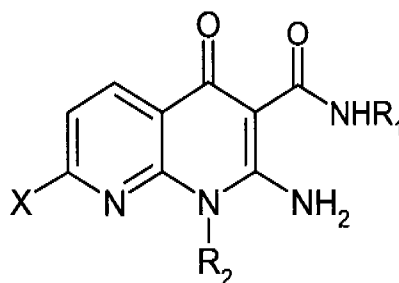


en la que X representa un átomo de halógeno,

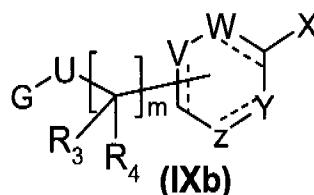
G representa un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo  $\text{-NR}_5\text{R}_6$ , y

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

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



con un compuesto de fórmula (IXb) :



en la que G representa un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo  $\text{-NR}_5\text{R}_6$ , X representa un átomo de halógeno y siendo R1, R2, R3, R4, R5, R6, V, W, Y, Z, m tales como se han definido en la reivindicación 1.

**11.** Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un solvato del compuesto de fórmula (I).

**12.** Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una

sal farmacéuticamente aceptable, un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

**13.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades ligadas a la actividad de las proteínas quinasas.

**14.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades proliferativas tales como los cánceres de tumores líquidos, leucemias crónicas o agudas, linfomas linfocitarios, enfermedad de Hodgkin, y síndromes mieloproliferativos, y síndromes mielodisplásicos.

**15.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades proliferativas tales como los cánceres de tumores sólidos por ejemplo cánceres de pulmón (NSCLC), de hueso, de páncreas, de la piel, síndrome de Kaposi, melanomas intraoculares, cánceres de mama, de útero, del cuello del útero, de ovarios, del endometrio, de la vagina, de la vulva, de la uretra, del pene, de la próstata, carcinomas de las trompas de Falopio, cánceres tal como GIST y de la región anal, del recto, del intestino delgado, de colon, del estómago, del esófago, de las glándulas endocrinas, tiroides, paratiroides o suprarrenales, sarcomas de los tejidos blandos, sarcomas de Ewing, osteosarcomas, dermatofibrosarcoma y otros fibrosarcomas, cánceres de la vejiga o del riñón, neoplasmas del sistema nervioso central, tumores de la columna vertebral y desmoides, gliomas del tronco cerebral y glioblastomas, adenomas pituitarios y sus metástasis.

**16.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades proliferativas no-malignas tales como restenosis, aterosclerosis, trombosis, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, hipertensión arterial pulmonar, fibrosis, nefropatía diabética, glomerulonefritis, pielonefritis crónica, hemangiomas, enfermedades auto-inmunes tales como psoriasis, esclerodermatitis, inmunosupresión.

**17.** Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades ligadas a la actividad de las proteínas quinasas.

**18.** Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades proliferativas tales como los cánceres de tumores líquidos, leucemias crónicas o agudas, linfomas linfocitarios, enfermedad de Hodgkin, y síndromes mieloproliferativos, y síndromes mielodisplásicos.

**19.** Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades proliferativas tales como los cánceres de tumores sólidos por ejemplo cánceres de pulmón (NSCLC), de hueso, de páncreas, de la piel, síndrome de Kaposi, melanomas intraoculares, cánceres de mama, de útero, del cuello del útero, de ovarios, del endometrio, de la vagina, de la vulva, de la uretra, del pene, de la próstata, carcinomas de las trompas de Falopio, cánceres tal como GIST y de la región anal, del recto, del intestino delgado, de colon, del estómago, del esófago, de las glándulas endocrinas, tiroides, paratiroides o suprarrenales, sarcomas de los tejidos blandos, sarcomas de Ewing, osteosarcomas, dermatofibrosarcoma y otros fibrosarcomas, cánceres de la vejiga o del riñón, neoplasmas del sistema nervioso central, tumores de la columna vertebral y desmoides, gliomas del tronco cerebral y glioblastomas, adenomas pituitarios y sus metástasis.

**20.** Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades proliferativas no-malignas tales como restenosis, aterosclerosis, trombosis, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, hipertensión arterial pulmonar, fibrosis, nefropatía diabética, glomerulonefritis, pielonefritis crónica, hemangiomas, enfermedades auto-inmunes tales como psoriasis, esclerodermatitis, inmunosupresión.

**21.** Asociación de al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 con al menos un agente de quimioterapia.

22. Compuesto según una de las reivindicaciones 18 a 20 que tiene la capacidad de inhibir la fosforilación del dominio quinasa del receptor PDGF-R beta en las células HEK.

**Resumen:**

La invención se refiere a los derivados de piridino-piridinonas, de fórmula general (I): en la que R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, V, W, Y, Z, m son tales como se han definido en la descripción. Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

204

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2009/051321

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/4375 A61P35/00

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 A61P

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, BEILSTEIN Data, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                      | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | SUPURAN A ET AL: "Protein kinase inhibitors as anticancer agents"<br>EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS,<br>INFORMA HEALTHCARE, GB,<br>vol. 14, no. 1,<br>1 January 2004 (2004-01-01), pages 35-53,<br>XP002336074<br>ISSN: 1354-3776<br>the whole document<br>----- | 1-22                  |



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

5 January 2010

Date of mailing of the international search report

21/01/2010

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

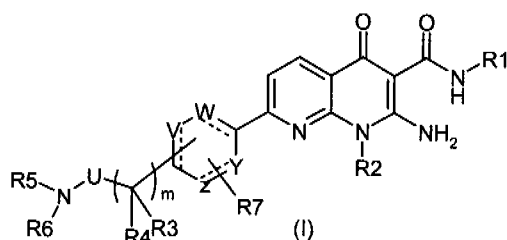
Authorized officer

Moriggi, J

|                                                                                               |                       |                   |                  |                                               |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|------------------|-----------------------------------------------|--|
| (21) N° de solicitud:                                                                         |                       |                   |                  | (51) Int Cl: C07D 471/004                     |  |
| 22) Fecha de solicitud:                                                                       |                       |                   |                  | (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS            |  |
| (30) Prioridad                                                                                | (31) <b>Prioridad</b> | (32) <b>Fecha</b> | (33) <b>País</b> | (72) Inventor(es) PATRICE BELLEVERGUE Y OTROS |  |
|                                                                                               | <b>0803862</b>        | <b>08/07/2008</b> | <b>FR</b>        | (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ         |  |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional: 08/02/2011                                            |                       |                   |                  | (87) Publicación internacional                |  |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                                    |                       |                   |                  | Fecha: 14/01/2010                             |  |
| Fecha de presentación de la solicitud: 06/07/2009                                             |                       |                   |                  | N° publicación: WO 2010/004197 A3             |  |
| No. de solicitud PCT/FR2009/051321                                                            |                       |                   |                  |                                               |  |
| (54) Título: DERIVADOS DE PIRIDINO-PIRIDINONAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA |                       |                   |                  |                                               |  |

**Reivindicación(es):**

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



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

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

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

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

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

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

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

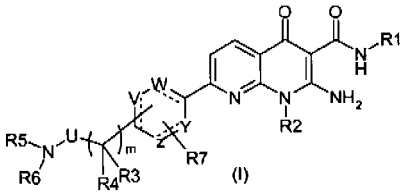
**R6** representa  $-(CH_2)_n-L$  en el que  $n=0,1,2,3$  y **L** es un grupo seleccionado independientemente entre los grupos

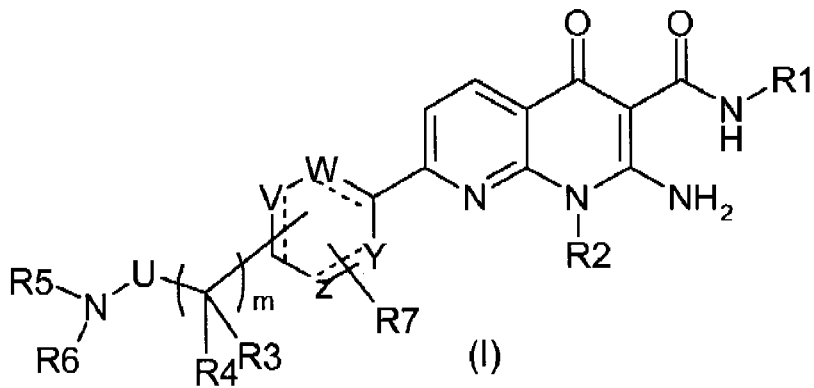
siguientes :

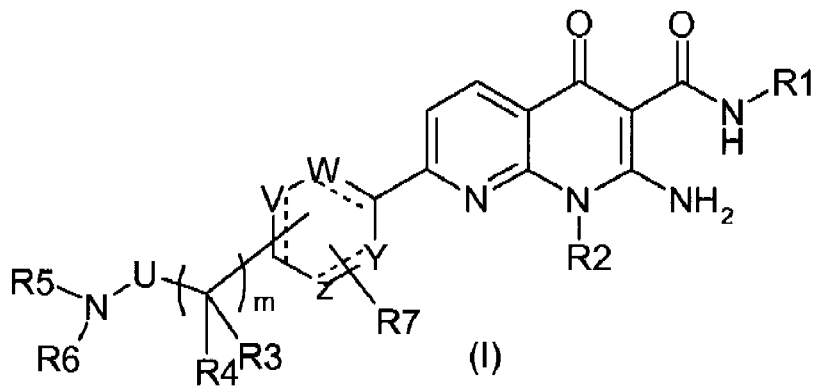
- un grupo alquilo (C1-C5) sustituido opcionalmente con un grupo alcoxi (C1-C4),
- un grupo cicloalquilo (C3-C5),
- un aro que comprende 6 átomos de carbono y sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógenos,
- un heteroarilo que comprende entre 5 y 6 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno o de azufre, sustituido opcionalmente con un grupo alquilo (C1-C4),
- un heterociclo saturado en el que dicho heterociclo comprende entre 4 y 7 eslabones con al menos un heteroátomo elegido entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y está sustituido opcionalmente en cualquier posición, incluido sobre el átomo de nitrógeno con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de flúor, un grupo fluoroalquilo (C1-C4), un grupo alquilo (C1-C4) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo (C3-C5) o un grupo alquil (C1-C4) sulfonamida, pudiendo ser la configuración absoluta de un carbono sustituido sobre dicho heterociclo **R** o **S**, o racémica,

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

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





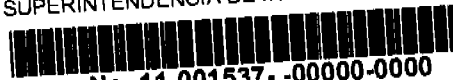


207

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001537-00000-0000

Fecha: 2011-01-07 11:09:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 11 - 157  
FECHA : ENERO 3 DE 2011

XXXX CONSIGNACION XXXX

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VAL. PAGO    |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754327 | 119377294 | 03/01/2011 | 6,351,000.00 |

XXXX CONCEPTO XXXX

| CONT. REGISTRADO                            | CONCEPTO                      | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------------------------|-------------------------------|----------------|
| 1 50006-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES | 12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES | 304,000.00     |
|                                             | TOTAL :                       | 304,000.00     |

SON: TRESCIENTOS CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

COLO: 14775-841-162-2.

208

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001537-00000-0000

Fecha: 2011-01-07 11:09:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

RECIBO OFICIAL DE CASH : 11 - 370  
FECHA : ENERO 3 DE 2011

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VAL. PAGO     |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ADOSADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BILATA | 062154707 | 1.907.005 | 03/01/2011 | 13,904,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. DEBITOS             | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDEN | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 571,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | 571,000.00     |

SON: QUINIENTOS SETENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE \_\_\_\_\_

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

COLO: 14775-841-162-2.

209

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001537 - 00000-0000

Fecha: 2011-01-07 11:09:29  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 209

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

707 : 8001160800

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 11 - 440  
FECHA : ENERO 3 DE 2011

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | Nº. PAGO  | FECHA PGO  | Vº. PAGO       |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|----------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062154387 | 109477305 | 03-01-2010 | \$9,924,000.00 |

\*\*\*\*\* D E N O T E \*\*\*\*\*

| CANT. DETECTADO                              | CONCEPTO                           | TOTAL CONCEPTO |
|----------------------------------------------|------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 20,000.00      |
|                                              | TOTAL :                            | 20,000.00      |

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXCEDENTE No.

0010:14775-841-162-2.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.



No. 11-001537- -00000-0000

Fecha: 2011-01-07 11:09:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

20

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

|                                              |                                                                                     |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input checked="" type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                   |                                                                                                                         |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input type="checkbox"/>          | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                     |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |



Bogotá D.C.,  
2020

Doctor(a)  
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
SANOFI-AVENTIS

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 11 001537         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/FR2009/051321 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 08/02/2011        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 03929             |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

Anexo al presente requerimiento se sugieren los lineamientos principales para la presentación adecuada del resumen.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 001537

212

  
**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 04 MAR. 2011  
adpa11