



No. 13-273134- -00000-0000

Fecha: 2013-11-20 16:46:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO DERIVADOS DE 2-AMINO-3-(IMIDAZOL-2-IL)-PIRIDIN-4-ONA,
PREPARACION DE LOS MISMOS Y USO TERAPEUTICO DE LOS MISMOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SANOFI

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-273134- -00000-0000

Fecha: 2013-11-20 16:46:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2012/059145	Fecha 2012/05/16
	Publicación Internacional No.	WO 2012/159959 A1	Fecha 2012/11/29
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
	DERIVADOS DE 2-AMINO-3-(IMIDAZOL-2-IL)-PIRIDIN-4-ONA, PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y USO TERAPÉUTICO DE LOS MISMOS		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61K 031/4375, A61K 031/4709, A61P 035/000, C07D 401/004, C07D 471/004		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	SANOFI		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	54 rue La Boétie, 75008 Paris, Francia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	Paris	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	Francia	Francia
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. BRAUN	Alain	Francés
	2. DUCLOS	Olivier	Francés
	3 LASSALLE	Gilbert	Francés
	4. LORGE	Franz	Francés
	5. MARTIN	Valérie	Francés
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
	1. Francia		París
	2. Francia		París
	3. Francia		París
	4. Francia		París
	5. Francia		París
			c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue de la Boétie, F-75008 Paris, Francia
			c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue de la Boétie, F-75008 Paris, Francia
			c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue de la Boétie, F-75008 Paris, Francia
			c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue de la Boétie, F-75008 Paris, Francia
			c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue de la Boétie, F-75008 Paris, Francia

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO <u>cavelier@cavelier.com</u>
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN EUROPA		CÓDIGO PAÍS EP	(31) NÚMERO 11305624.6 (32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2011/05/20
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. <u>13-114341</u> No. <u>13-117463</u>	Fecha: <u>2013/11/12</u> Fecha: <u>2013/11/19</u>

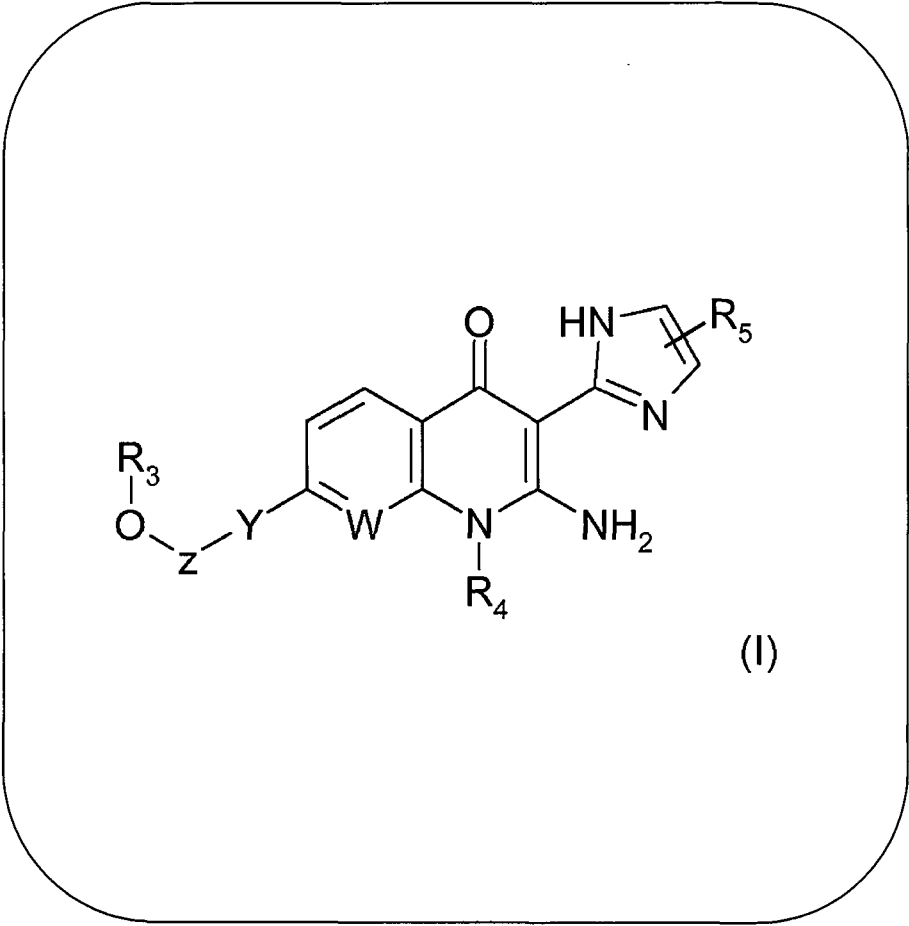
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>	
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i> <i>TP#23555055</i>
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555

JGG\SDC\ID-AF255435\WPCL0751

4

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>45</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>24</u> 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de SANOFI 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☒ Hoja de información complementaria. (Inventores) ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 14 reivindicaciones adicionales a 10 por \$420.000.

FIGURA CARACTERISTICA



HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
6. RITZELLER		Olaf	Alemán	
7. STRUB		Aurélie	Francés	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt Am Main, Alemania		Frankfurt Am Main		Alemania
7. c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue de la Boétie, F-75008 París, Francia		París		Francia
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
29 November 2012 (29.11.2012)



(10) International Publication Number
WO 2012/159959 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/059145

(22) International Filing Date:

16 May 2012 (16.05.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11305624.6 20 May 2011 (20.05.2011) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **SANOFI**
[FR/FR]; 54 rue de la Boétie, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BRAUN, Alain** [FR/FR]; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue de la Boétie, F-75008 Paris (FR). **DUCLOS, Olivier** [FR/FR]; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue de la Boétie, F-75008 Paris (FR). **LASSALLE, Gilbert** [FR/FR]; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue de la Boétie, F-75008 Paris (FR). **LORGE, Franz** [FR/FR]; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue de la Boétie, F-75008 Paris (FR). **MARTIN, Valérie** [FR/FR]; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue de la Boétie, F-75008 Paris (FR). **RITZELER, Olaf** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt Am Main (DE). **STRUB, Aurélie** [FR/FR]; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue de la Boétie, F-75008 Paris (FR).

(74) Agent: **LE COUPANEC, Pascale**; 3 rue de Penthièvre, F-75008 Paris (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

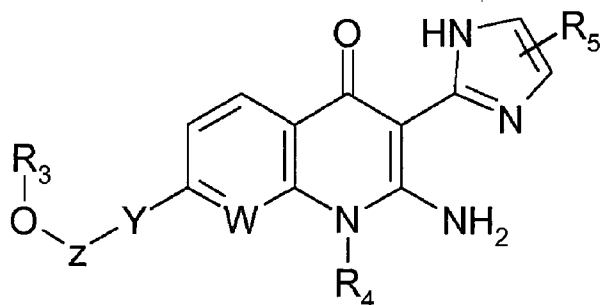
Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: 2-AMINO-3-(IMIDAZOL-2-YL)-PYRIDIN-4-ONE DERIVATIVES AND THEIR USE AS VEGF RECEPTOR KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the compounds of general formula (I): Preparation process and therapeutic use.

WO 2012/159959 A1

DERIVADOS DE 2-AMINO-3-(IMIDAZOL-2-IL)-PIRIDIN-4-ONA,
PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y USO TERAPÉUTICO DE LOS MISMOS

La presente invención se refiere a un derivado de 7-fenol o de 7-alquini-3-
5 (imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4-ona y sus posibles análogos de quinolinona, que son inhibidores de la actividad cinasa del receptor VEGF, a la preparación de los mismos y al uso terapéutico de los mismos.

La familia de proteínas VEGF (siglas en inglés de Factor de Crecimiento
10 Endotelial Vascular) reúnen a tres tirosina cinasas de receptor relacionadas estructuralmente, conocidas como VEGF-R1 (Flt-1), VEGF-R2 (KDR) y VEGF-R3 (Flt-4). Los tres receptores son vitales para el desarrollo de la vasculatura durante la embriogénesis y durante la angiogénesis inducida por tumores. Además, el VEGF-R3 juega un importante papel en el desarrollo del sistema linfático y en la linfoangiogénesis inducida por tumores.

15 Particularmente, la solicitud de patente internacional WO 2009/007535 describe derivados sustituidos de 7-alquini-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxamidas que son inhibidores de la actividad cinasa del receptor VEGF. Los compuestos de la presente invención difieren de estos compuestos de la técnica anterior al menos por la presencia de un anillo de imidazol en la posición 3 del biciclo.

20 Los criterios a tener en cuenta en el desarrollo de un compuesto farmacéutico son la exposición del compuesto a los tejidos y su eficacia. Estos criterios podrían potenciarse mejorando al menos uno de los siguientes puntos entre eficacia, absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicología.”

25 Sigue habiendo una necesidad de disponer de inhibidores de la actividad cinasa del receptor VEGF con una actividad potenciada, y esto se consigue ventajosamente con los nuevos compuestos acordes con la invención.

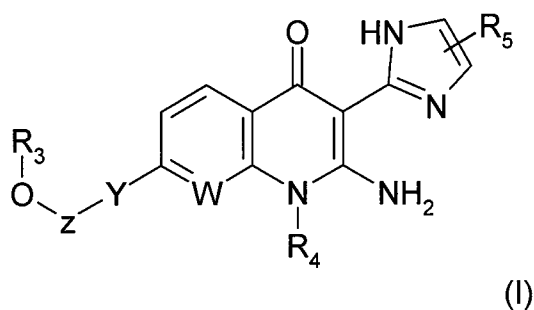
30 Un primer tema de la invención se refiere a los compuestos que corresponden a la fórmula general (I) a continuación.

Otro tema de la invención se refiere a procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula general (I).

Otro tema de la invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula general (I) especialmente en medicamentos o en composiciones farmacéuticas.

35

Los compuestos de la invención corresponden a la fórmula general (I):



en la que:

- W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH;
- Y representa un grupo alquínico C₂-C₃, un 1,4-fenileno opcionalmente sustituido con R₇, que representa uno o más átomo(s) de halógeno;
- Z representa un enlace o un grupo CR₁R₂;
- R₁ y R₂, independientemente uno de otro, representan un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo trifluorometilo, un grupo (CH₂)_nOR₆, cicloalquilo C₃-C₇, un heteroarilo o un arilo opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno;
- R₁ y R₂ pueden formar juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo C₃-C₇;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno;
- R₄ representa un grupo seleccionado de un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por un cicloalquilo C₃-C₇;
- R₅ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
- R₆ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
- n es igual a 1, 2 ó 3,

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en la forma de bases o de sales de adición de ácido. Tales sales de adición forman parte de la invención.

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

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

- un átomo de halógeno: un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;
 - C_t-C_z : una cadena basada en carbono que contiene posiblemente de t a z átomos de carbono, en el que t y z pueden tomar valores de 1 a 7; por ejemplo, C_1-C_3 es una cadena basada en carbono que contiene posiblemente de 1 a 3 átomos de carbono;
- 5 - un alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. Los ejemplos que se pueden mencionar incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, etc.;
- un alquilenio: un radical bivalente derivado de un alcano, por retirada de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono terminales de la cadena, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo; por ejemplo un grupo alquilenio C_1-C_3 representa una cadena basada en carbono divalente lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, más particularmente un metileno, etileno, metiletileno o propileno;
- 10
- un alquenileno: un radical bivalente derivado de un alqueno, por retirada de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono terminales de la cadena, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo o alquenilo; por ejemplo un grupo alquenileno C_2-C_3 representa una cadena basada en carbono divalente lineal o ramificada de 2 a 3 átomos de carbono, más particularmente un etenileno o un propenileno;
- 15
- un alquinileno: un radical bivalente derivado de un alquino, por retirada de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono terminales de la cadena, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo; por ejemplo un grupo alquinileno C_2-C_3 representa una cadena basada en carbono divalente lineal o ramificada de 2 a 3 átomos de carbono, más particularmente un etinileno o un propinileno;
- 20
- un cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado. Los ejemplos que se pueden mencionar incluyen los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc.;
- 25
- un cicloalquiloxi: un radical -O-cicloalquilo en el que el grupo cicloalquilo es como se definió previamente;
 - un fluoroalquilo: un grupo alquilo, del cual uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de flúor;
- 30
- un alcoxi: un radical -O-alquilo, en el que el grupo alquilo es como se definió previamente;
 - un fluoroalcoxi: un grupo alcoxi, del cual uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de flúor;
- 35
- a tioalquilo o alquiltio: un radical -S-alquilo, en el que el grupo alquilo es como se definió previamente;

- un arilo: un grupo aromático monocíclico o bicíclico que contiene entre 6 y 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo que se pueden mencionar incluyen grupos fenilo y naftilo;
- un arileno: grupo bivalente derivado de arilo por retirada de un átomo de hidrógeno de dos átomos de carbono del anillo. Un ejemplo de grupo arileno que se puede mencionar incluye el grupo fenileno;
- un heterociclo: un grupo monocíclico de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado, que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Los ejemplos de heterociclos que se pueden mencionar incluyen azetidino, piperidino, azepino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, homopiperazino, dihidrooxazolilo, dihidrotiazolilo, dihidroimidazolilo, dihidropirrolilo o tetrahidropiridilo, [1,3]dioxolilo, [1,3]dioxinilo, dihidro[1,4]dioxinilo, dihidro[1,2]oxazinilo, dihidro[1,3]oxazinilo, dihidrooxazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidro[1,4]oxazinilo, tetrahidro[1,3]oxazepino, tetrahidro[1,4]oxazepino, tetrahidro[1,3]diazepino y tetrahidro[1,4]diazepino;
- un heteroarilo: un grupo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos que se pueden mencionar incluyen imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, furilo, tienilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo. Los ejemplos de heteroarilos bicíclicos que se pueden mencionar incluyen indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, isobenzotiazolilo, pirrolo[2,3-c]piridilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, pirrolo[3,2-b]piridilo, pirrolo[3,2-c]piridilo, pirrolo[1,2-a]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirrolo[1,2-a]imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[4,5-b]pirazinilo, imidazo[4,5-b]piridilo, imidazo[4,5-c]piridilo, pirazolo[2,3-a]piridilo, pirazolo[2,3-a]pirimidinilo, pirazolo[2,3-a]pirazinilo, tiazolo[5,4-b]piridilo, tiazolo[5,4-c]piridilo, tiazolo[4,5-c]piridilo, tiazolo[4,5-b]piridilo, oxazolo[5,4-b]piridilo, oxazolo[5,4-c]piridilo, oxazolo[4,5-c]piridilo, oxazolo[4,5-b]piridilo, isotiazolo[5,4-b]piridilo, isotiazolo[5,4-c]piridilo, isotiazolo[4,5-c]piridilo, isotiazolo[4,5-b]piridilo, isoxazolo[5,4-b]piridilo, isoxazolo[5,4-c]piridilo, isoxazolo[4,5-c]piridilo e isoxazolo[4,5-b]piridilo.
- “oxo” significa “=O”;
- “tio” significa “-S-”.

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

	Boc	terc-Butiloxicarbonilo
	CuI	Yoduro de cobre (I)
	CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución;
5	LC/MS	Cromatografía líquida/espectrometría de masas
	dba	Dibencilidenacetona
	DCM	Diclorometano
	DME	Dimetoxietano
	DMF	Dimetilformamida
10	DMSO	Dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
	°C	grados Celsius
	Et ₃ N	Trietilamina
	h	Hora(s)
15	HCl	Ácido clorhídrico
	IR	Infrarrojo
	MeOH	Metanol
	min.	Minutos
	ml	Mililitro
20	MgSO ₄	Sulfato de magnesio
	NaCl	Cloruro de sodio
	NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
	NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
	NaHCO ₃	Hidrogenocarbonato de sodio
25	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	Rt	Tiempo de retención
	SEM	[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo
	THF	Tetrahidrofurano
30	TOSMIC	Isocianuro de tosilmetilo
	Tritylo	Trifenilmetilo
	Xphos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Entre los compuestos de la fórmula general (I) que son temas de la invención,
35 un primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que W
representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH.

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

5

Entre los compuestos de la fórmula general (I) que son temas de la invención, un tercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que W representa un grupo alquinileno C₂-C₃, más particularmente etinileno.

10

Entre los compuestos de la fórmula general (I) que son temas de la invención, un cuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

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

20

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

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

25

30

Cuando Y representa un grupo alquinileno C₂-C₃, más particularmente etinileno, entonces Z representa un grupo CR₁R₂, siendo R₁ y R₂ como se definieron anteriormente.

35

Entre los compuestos de la fórmula general (I) que son temas de la invención, un sexto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_4 representa un grupo seleccionado de un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo $(CH_2)_nOR_6$, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por un cicloalquilo C_3-C_7 .

5

Entre los compuestos de la fórmula general (I) que son temas de la invención, un séptimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_4 representa un grupo alquilo C_1-C_6 , más particularmente un etilo.

10

Entre los compuestos de la fórmula general (I) que son temas de la invención, un octavo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_5 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 .

15

Entre los compuestos de la fórmula general (I) que son temas de la invención, un noveno subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_5 representa un átomo de hidrógeno.

20

Entre los compuestos de la fórmula general (I) que son temas de la invención, un décimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que las definiciones de W, Y, Z, R_3 , R_4 y R_5 dadas anteriormente en la presente memoria están combinadas.

25

Entre los compuestos de la fórmula general (I) que son temas de la invención, un undécimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

30

- W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH;
- Y representa un grupo alquinileno C_2-C_3 o un 1,4-fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
- Z representa un enlace, un grupo CR_1R_2 ;
- R_1 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo $(CH_2)_nOR_6$, cicloalquilo C_3-C_7 , un arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
- R_2 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un trifluorometilo;
- R_3 representa un átomo de hidrógeno;
- R_4 representa un grupo seleccionado de un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo $(CH_2)_nOR_6$, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por un cicloalquilo C_3-C_7 ;

35

- R_5 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

- R_6 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

5 - n es igual a 1, 2 ó 3,

Entre los compuestos de la fórmula general (I) que son temas de la invención, un duodécimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

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

10 - Y representa un grupo alquinileno C_2-C_3 ;

- Z representa un grupo CR_1R_2 ;

- R_1 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo $(CH_2)_nOR_6$, cicloalquilo C_3-C_7 , un arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

15 - R_2 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un trifluorometilo;

- R_3 representa un átomo de hidrógeno;

- R_4 representa un grupo seleccionado de un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo $(CH_2)_nOR_6$, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por un cicloalquilo

20 C_3-C_7 ;

- R_5 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

- R_6 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

25 - n es igual a 1, 2 ó 3,

Entre los compuestos de la fórmula general (I) que son temas de la invención, un decimotercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_1 y R_2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo C_3-C_7 .

30

Por supuesto, cada uno de los subgrupos mencionados anteriormente puede ser combinado con uno o más de los otros subgrupos, y los correspondientes compuestos son también temas de la invención.

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

- 1: 2-Amino-1-etil-7-((3R)-3-hidroxi-4-metoksi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2: 2-Amino-1-propil-7-((3R)-3-hidroxi-4-metoksi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 5 3: 2-Amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 4: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-piridin-2-il-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 5: 2-Amino-1-etil-7-[(3R)-3-hidroxi-4-metoksi-3-metilbut-1-in-1-il]-3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 10 6: 2-Amino-1-(ciclopropilmetil)-7-(3-hidroxi-1-pent-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 7: 2-Amino-1-etil-7-[(3R)-3-hidroxi-4-metoksi-3-metilbut-1-in-1-il]-3-(1H-imidazol-2-il)quinolin-4(1H)-ona
- 15 8: 2-Amino-7-(3-cloro-4-hidroxi-1-fenil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 9: 2-Amino-1-etil-7-[3-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-1-but-1-in-1-il]-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 10: 2-Amino-1-ciclopentil-7-(3-hidroxi-1-pent-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 20 11: 2-Amino-7-(3-hidroxi-1-pent-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1-(3-metoxipropil)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 12: 2-Amino-7-(3-hidroxi-1-pent-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1-(2-metoxietil)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 25 13: 2-Amino-1-etil-7-[(1-hidroxiciclobutil)etil]-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 14: 2-Amino-1-etil-7-[(1-hidroxiciclopentil)etil]-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 15: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 30 16: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metilpent-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 17: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 35 18: 2-Amino-1-etil-7-[3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-1-but-1-in-1-il]-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona

- 19: 2-Amino-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-7-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 20: 2-Amino-7-(3-ciclopropil-3-hidroxibut-1-in-1-il)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 5 21: 2-Amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(tiofen-2-il)but-1-in-1-il]-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 22: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxibut-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 23: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxipent-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 10 24: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-hex-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 25: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metilpent-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 15 26: 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenilprop-1-in-1-il)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 27: 2-Amino-7-((3R)-3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 28: 2-Amino-7-((3S)-3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 20 29: 2-Amino-1-etil-7-((3S)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona

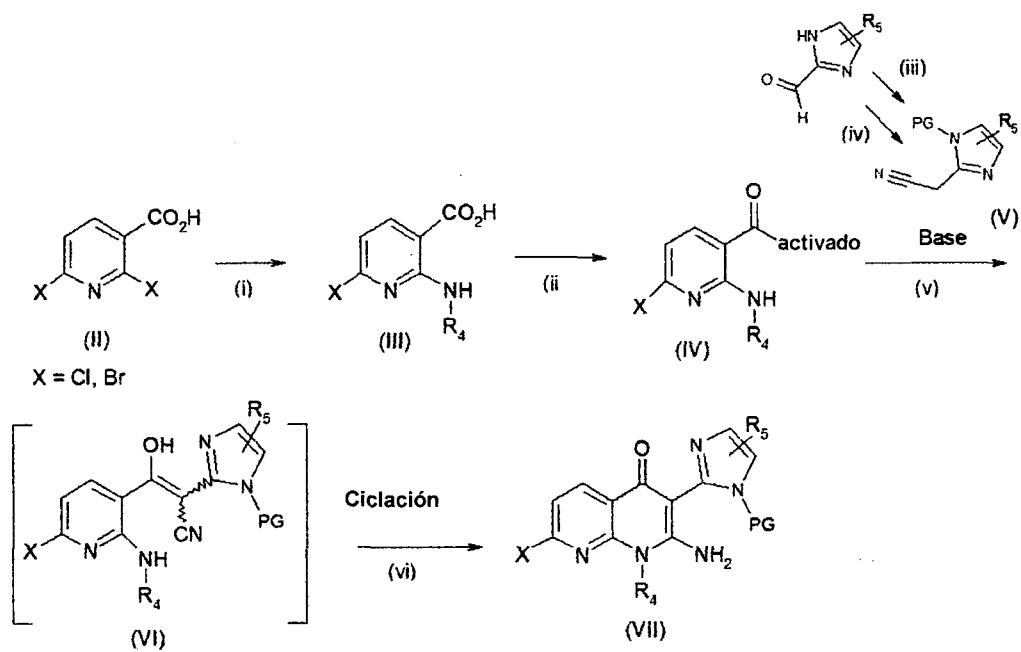
En el texto a continuación, el término "grupo saliente" significa un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula rompiendo un enlace heterolítico, con pérdida de un par de electrones. Este grupo puede por tanto ser reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Tales grupos salientes son, por ejemplo, halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Se dan ejemplos de grupos salientes y referencias para prepararlos en "Advances in Organic Chemistry", J. March, 5ª Edición, Wiley Interscience, 2001.

En el texto a continuación, el término "grupo protector" (PG) significa un grupo que puede ser incorporado momentáneamente en una estructura química para el fin de inactivar temporalmente una parte de la molécula durante una reacción, y que se puede retirar fácilmente en una etapa de síntesis posterior. Se dan ejemplos de grupos protectores

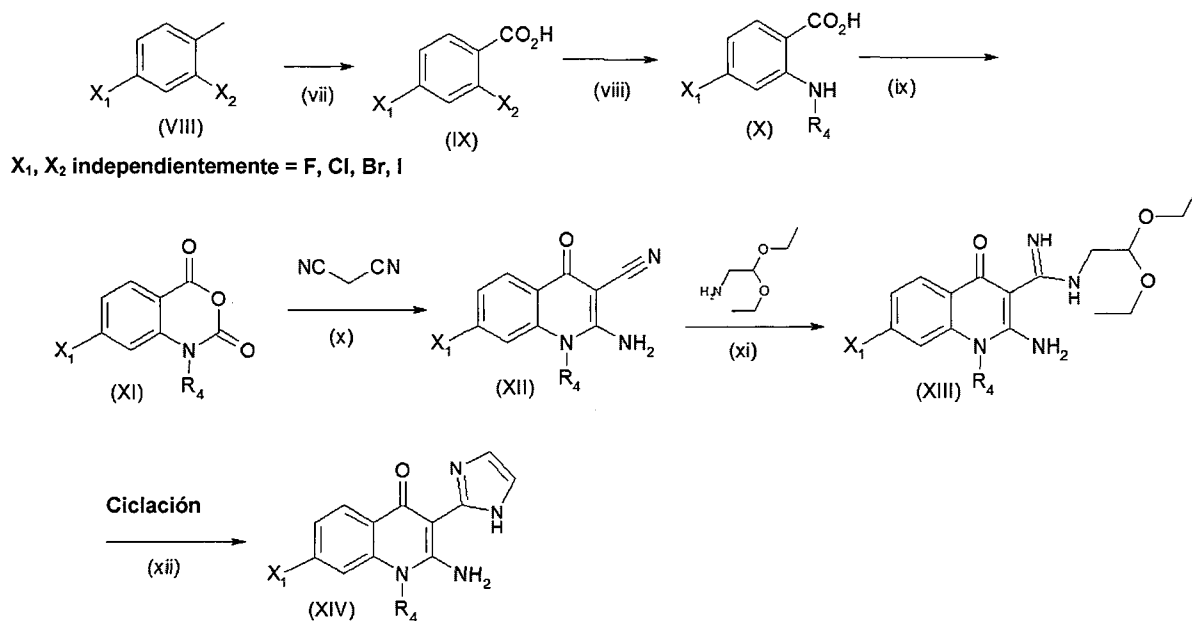
y referencias con relación a sus propiedades en "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wutz, 3ª Edición, Wiley Interscience 1999.

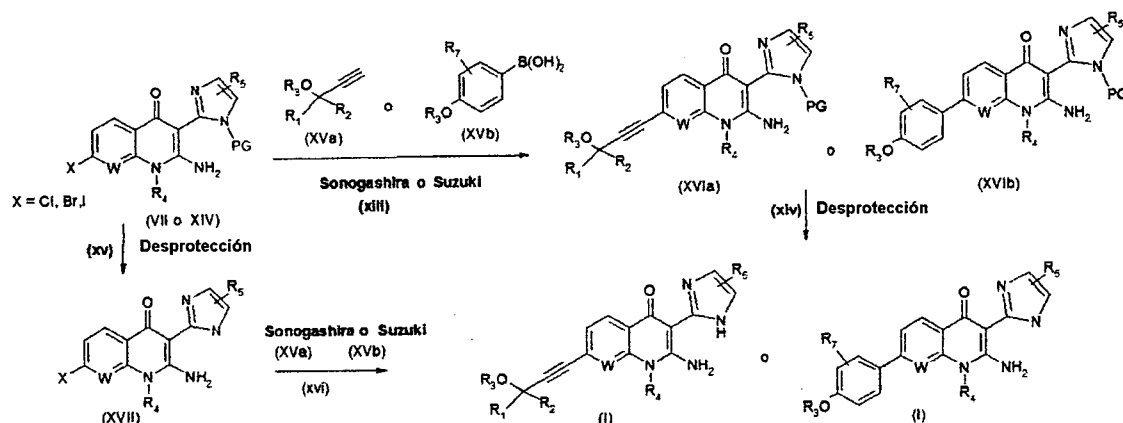
De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar según el procedimiento ilustrado por el esquema general 1, 2 y 3, a continuación:

Esquema 1 :



Esquema 2



Esquema 3 :

Según el esquema 1, en la etapa (i), un ácido 2,6-dihalogeno-nicotínico de fórmula (II) es mono-sustituido en la posición 2 con una amina de fórmula R_4-NH_2 (donde R_4 es como se definió previamente con referencia a los compuestos de la fórmula (I), a temperatura ambiente, o a una temperatura de 50°C a 100°C, con calentamiento convencional o calentamiento por microondas y en un disolvente prótico tal como un alcohol, por ejemplo etanol, n-butanol, terc-butanol o agua. El ácido (III), que resulta de la etapa (i), es activado después hasta un derivado de fórmula (IV), después de la etapa (ii), bien en la forma de fluoruro de ácido por la acción de fluoruro de cianurilo a temperatura ambiente, en presencia de una base tal como trietilamina o piridina y en un disolvente aprótico tal como diclorometano o THF, como describe G. Olah et al., en Synthesis (1973), 487, o bien en la forma de imidazolidina por la acción de carbonildiimidazol en un disolvente aprótico polar tal como DMF o THF o por otros métodos conocidos por un experto en la técnica, tales como los descritos por Mukaiyama y Tanaka en Chem. Lett. (1976), 303 o por Ishikawa y Sasaki en Chem. Lett. (1976), 1407.

Los cianometilimidazoles de la fórmula (V) se preparan en dos etapas a partir de un imidazol-2-carboxaldehído no sustituido o sustituido en la posición (4,5) del imidazol. En la etapa (iii) el nitrógeno libre del imidazol-2-carboxaldehído es protegido por un grupo protector, designado como PG en el esquema 1, por ejemplo tal como un grupo SEM, Boc o tritilo, en condiciones de trabajo convencionales conocidas por un experto en la técnica, como se describe por ejemplo en "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene et al., 3ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York). Si fuera aplicable, los dos isómeros Tau y Pi del imidazol protegido se obtienen y usan sin distinción en las reacciones posteriores. El imidazol-2-carboxaldehído protegido es transformado después en la etapa (iv) en cianometilimidazol de fórmula (V) por reacción de la función aldehído con el anión del TOSMIC, formado añadiendo terc-butilato de potasio a una disolución en DME anhidra de TOSMIC a baja temperatura (-50°C), seguido de una apertura de anillo

del compuesto intermedio aniónico formado, 4-tosil-2-oxazolina, después la mezcla de reacción se calienta a reflujo en presencia de metanol para permitir la formación de la función acetilnitrilo siguiendo el método descrito por Van Leusen A. et al. (Synthetic Comm, 10(5) 1980, 399-403).

5 El fluoruro de ácido de la imidazolidina de fórmula (IV) obtenido en el final de la etapa (ii), muy reactivo pero estable, se hace reaccionar después, en la etapa (v), con un cianometilimidazol de fórmula (V), no sustituido o sustituido en la posición (4,5), en presencia de un equivalente de una base tal como hidruro de sodio o terc-butoxido de potasio, en un disolvente aprótico polar tal como THF o DMF, a una temperatura de -5°C
10 hasta la temperatura ambiente, después se añade un segundo equivalente de la base usada y el compuesto de fórmula (VI) que se forma se somete a ciclación in situ, a temperatura ambiente, para dar el compuesto de piridino-piridinona de la fórmula (VII), después de la etapa (vi).

15 Según el esquema 2, en la etapa (vii), un 2,4-dihalogeno-tolueno de fórmula (VIII) es oxidado al correspondiente derivado ácido (IX) usando un oxidante fuerte tal como permanganato de potasio a temperatura ambiente, o a una temperatura de 50°C a 100°C, con calentamiento convencional o calentamiento por microondas y en un disolvente
20 prótico tal como agua y en presencia de una base tal como piridina o por otros métodos conocidos por un experto en la técnica, tales como los descritos en la siguiente patente: patente de EE.UU. 6.187.950. El ácido (IX), que resulta de la etapa (vii), es monosustituido en la posición 2 con una amina de fórmula R_4-NH_2 (donde R_4 es como se definió previamente con referencia a los compuestos de la fórmula (I)), a temperatura ambiente, o a una temperatura de 50°C a 100°C, con calentamiento convencional o calentamiento por
25 microondas y en un disolvente prótico tal como un alcohol, por ejemplo etanol, n-butanol, terc-butanol o agua. El ácido (X), que resulta de la etapa (viii), se somete a ciclación después en benzo-1,3-oxazina-2,4-diona (XI) por acción de carbonildiimidazol o trifosgeno a temperatura ambiente, o a una temperatura de 50°C a 120°C, con calentamiento convencional o calentamiento por microondas y en un disolvente aprótico tal como DMF, tolueno, THF, dioxano. La benzo-1,3-oxazina-2,4-diona (XI) es tratada después por
30 malononitrilo a temperatura ambiente, o a una temperatura de 50°C a 120°C, con calentamiento convencional o calentamiento por microondas y en un disolvente aprótico tal como DMF, tolueno, dioxano y en presencia de una base tal como trietilamina, o piridina o por otros métodos conocidos por un experto en la técnica, tales como los descritos por
35 Iminov et al. en Synthesis (2008) 1535, para obtener el nitrilo (XII). Este nitrilo (XII) que resulta de la etapa (x) se hace reaccionar con dietilacetal de aminoacetaldehído, en presencia de un catalizador de cobre tal como CuCl, a temperatura ambiente, o a una

temperatura de 50°C a 120°C, con calentamiento convencional o calentamiento por microondas y en un disolvente aprótico tal como DME, DMF, tolueno, dioxano. El acetal (XIII) que resulta de la etapa (xi) se sometió a ciclación después a imidazol (XIV) usando condiciones ácidas fuertes tales como HCl (12N) a temperatura ambiente, o a una
5 temperatura de 50°C a < 120°C, con calentamiento convencional o calentamiento por microondas y en un disolvente prótico tal como un alcohol, por ejemplo etanol, n-butanol, terc-butanol o agua.

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

Siguiendo el primer método que conduce a un compuesto de la fórmula (I), que es el tema de la presente invención, se usa el compuesto intermedio halogenado de la fórmula (VII) o (XIV), en la etapa (xiii), bien en una reacción de acoplamiento de
15 Sonogashira con un derivado adecuado de alcohol propargílico $R_1R_2CH(OR_3)C\equiv CH$ de fórmula (XVa), donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definieron previamente, o bien en una reacción de acoplamiento de Suzuki con un ácido arilborónico adecuado de fórmula (XVb). La reacción de Sonogashira (xiii) se lleva a cabo en presencia de un complejo de paladio (en estado de oxidación (0) o (II)), por ejemplo tal como $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, en
20 presencia de yoduro de cobre, trietilamina, en un disolvente polar aprótico tal como THF o DMF, calentando convencionalmente entre 80 y 120°C o por calentamiento por microondas.

La reacción de Suzuki (xiii) se lleva a cabo en presencia de un complejo de paladio (en estado de oxidación (0) o (II)), por ejemplo tal como $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$,
25 Pd_2dba_3 , Xphos o $PdCl_2(dppf)$, en un disolvente polar prótico o aprótico tal como DME, etanol, DMF, dioxano, o mezclas de estos disolventes, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio acuoso, o K_3PO_4 , calentando convencionalmente entre 80 y 120°C o por calentamiento por microondas entre 130 y 170°C.

30 El producto de Sonogashira (XVIa) o Suzuki (XVIb) es finalmente desprotegido, según una etapa convencional de desprotección (xiv), por ejemplo en presencia de un ácido tal como HCl (4N) en dioxano o ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como etanol o diclorometano, a una temperatura entre -5°C y 60°C, para dar el compuesto de la fórmula (I).

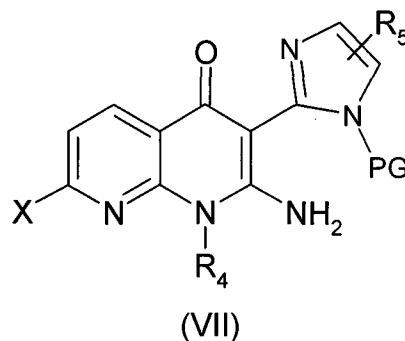
35 Siguiendo el segundo método para obtener un compuesto de la fórmula (I), que es el tema de la presente invención, el compuesto intermedio halogenado de fórmula (VII) o (XIV) es desprotegido primero (xv), según el mismo procedimiento convencional que

para la etapa (xiv). Y el compuesto desprotegido resultante (XVII) se usa bien en una reacción de acoplamiento de Sonogashira con un derivado adecuado de alcohol propargílico $R_1R_2CH(OR_3)C\equiv CH$ (XVa), donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definieron previamente; o bien en una reacción de acoplamiento de Suzuki con un ácido arilborónico adecuado de fórmula (XVb), según las mismas condiciones que las descritas antes para la etapa (xiii). Ambas reacciones de acoplamiento conducen directamente al compuesto (I).

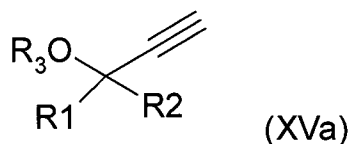
Si fuera necesario, durante las etapas de reacción presentadas en el esquema 1, el grupo hidroxilo o ciertas funciones reactivas ubicadas en los grupos R_1 , R_2 y R_3 pueden ser protegidas temporalmente con grupos protectores conocidos por los expertos en la técnica y como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene et al., 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

Según otro de sus aspectos, un tema de la invención son también los compuestos de la fórmula (VII) definidos en el Esquema 1. Estos compuestos se pueden usar como compuestos intermedios de síntesis para los compuestos de la fórmula (I).

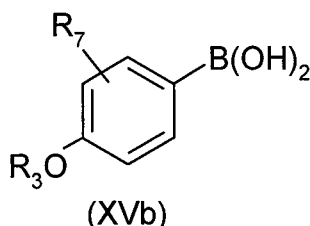
Según otro de sus aspectos, un tema de la invención es también el procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I), caracterizado porque un compuesto de la fórmula (VII):



en la que X es un cloro o un bromo y R_4 y R_5 son como se definieron en la fórmula general (I), se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (XVa):



en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se definieron en la fórmula general (I), o se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (XVb):



en la que R_3 R_7 son como se definieron en la fórmula general (I).

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

Los ejemplos que siguen describen la preparación de ciertos compuestos de acuerdo con la invención. Estos ejemplos no son limitantes, y sirven meramente para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos ilustrados hacen referencia a
10 los de la Tabla 1. Los microanálisis elementales, los análisis por LC/MS y el espectro IR o NMR confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

Ejemplo 1: (Compuesto N°1)

2-Amino-1-etil-7-((3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]-naftiridin-4-ona
15

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

Una disolución de 18,0 g (84,4 mmol) de ácido 2,6-dicloronicotínico en 180 ml de una disolución de etilamina (70% en agua) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después la amina en exceso se retiró por evaporación a presión reducida, y se añadió
20 una disolución acuosa de ácido acético al 10% hasta que el producto precipitó. El sólido beige se secó en un filtro giratorio, se enjuagó con agua fría y se secó en una estufa. Se obtienen 10,5 g del producto esperado.

Punto de fusión = 158-160°C.

Rendimiento = 62%.

25

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

Se añadieron 2 ml (24,8 mmol) de piridina y 4,2 ml (49,8 mmol) de 2,4,6-trifluorotriazina a una suspensión de 5,0 g (24,8 mmol) de ácido 6-cloro-2-etilamino-nicotínico en 125 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura
30 ambiente y después se filtró. El sólido se enjuagó con 50 ml de diclorometano y el filtrado se lavó dos veces con 60 ml de agua helada. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Se obtuvieron 5,01 g de producto en la forma de un aceite naranja que se usó sin purificación adicional.

Rendimiento = 99%.

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

Una suspensión oleosa de 20,8 g de hidruro de sodio en aceite mineral (50%, 0,52 mol) se liberó del aceite mineral por agitación con hexano 3 veces y se suspendió en 400 ml de DMF. Bajo agitación a temperatura ambiente se añadieron 50,0 g (0,520 mol) de imidazol-2-carbaldehído a la suspensión. Después de 1,5 h, se añadieron 101,0 ml (0,572 mol) de cloruro de 2-(trimetilsilanil)etoximetilo y la reacción se agitó una hora adicional. Después se añadió un exceso de agua a la suspensión y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Después, el material bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM) para dar 85,0 g (0,376 mol) del imidazol-2-carbaldehído protegido con SEM.

Rendimiento = 72%.

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

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 9,83 (s, 1H); 7,86 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,75 (s, 2H); 3,58 (t, 2H); 0,95 (t, 2H); 0,02 (9H, s).

1.4: [1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-acetonitrilo

Se disolvieron 1,73 g (8,84 mmol) de isocianuro de tosilmétilo en 10 ml de DME y se enfriaron hasta -60°C . A esta temperatura se añadieron primero 1,98 g de terc-butoxido de potasio y después, lentamente, una disolución de 2,00 g (8,84 mmol) de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído en 5 ml de DME. Después de 2 horas de agitación a -60°C se dejó que la reacción alcanzara 0°C y se añadieron 5 ml de metanol (123,60 mmol) a la disolución. La reacción se agitó durante 24 horas adicionales a temperatura ambiente y durante 2 horas a 40°C . Se añadió agua en exceso y la disolución se extrajo 3 veces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , después de la evaporación del disolvente a presión reducida el material bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (agua 0,1%TFA/acetonitrilo = 80/20) para dar 0,87 g (0,367 mol) del imidazol-acetonitrilo protegido con SEM.

Rendimiento = 41%

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

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 7,66 (s, 1H); 7,39 (s, 1H), 5,53 (s, 2H); 4,52 (s, 2H); 3,55 (t, 2H); 0,92 (t, 2H); 0,02 (9H, s).

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

Se añadieron 0,283 g (2,53 mmol) de terc-butilato de potasio, en pequeñas cantidades, a una disolución a 0°C de 0,600 g (2,53 mmol) de [1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-acetonitrilo en 10 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente, y después se enfrió de nuevo hasta 0°C. Después se añadió una disolución de 0,512 g (2,53 mmol) de fluoruro de 6-cloro-2-etilamino-nicotinoilo en 10 ml de THF y el medio se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se enfrió de nuevo hasta 0°C y se añadió un segundo equivalente de terc-butilato de potasio (0,283 g, 2,53 mmol). Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente se añadieron 50 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, el pH se ajustó a 7 con HCl 2N y entonces se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purifica adicionalmente por cromatografía en columna (DCM/Metanol=90:10) dando 418mg (rendimiento=38%) del compuesto del título como un compuesto intermedio que se usó posteriormente en la siguiente etapa.

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

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 13,35 (s, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,46 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,08 (t, 1H); 6,58 (d, 1H); 5,59 (s, 2H); 3,58 (t, 2H); 3,34 (dc, 2H); 1,13 (t, 3H); -0,03 (3s, 9H).

1.6: 2-Amino-7-cloro-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

Se añadieron 0,112 g (1 mmol) de terc-butilato de potasio, en pequeñas cantidades, a una disolución fría a 0°C de 418 mg (1 mmol) del compuesto intermedio preparado bajo 1.5, 3-(6-cloro-2-etilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-[1-(2-(trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il)]-acrilonitrilo en 5 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó durante 48h a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron 50 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, el pH se ajustó a 7 con HCl 2N y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y los disolventes se evaporaron a presión reducida dando 400 mg del compuesto del título.

Rendimiento = 38%.

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

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

1.7: (±)-2-Metil-but-3-ino-1,2-diol

Una disolución 0,5 M de cloruro de etinilmagnesio en tetrahidrofurano, disponible en el mercado, se diluyó con 200 ml de tetrahidrofurano y se enfrió hasta 0°C. Después, se añadió una disolución de hidroxiacetona en 200 ml de tetrahidrofurano y la
 5 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió una disolución acuosa de NH₄Cl. La mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a vacío (aproximadamente 20 kPa). Finalmente, se obtuvieron 20 g del producto esperado en la forma de un aceite marrón, que se usó sin purificación posterior
 10 (rendimiento bruto cuantitativo) en la forma racémica o podía ser separado en los enantiómeros puros por HPLC preparativa en columnas de HPLC quirales. A fin de obtener los enantiómeros ópticamente puros, la correspondiente mezcla racémica se sometió a cromatografía preparativa en una fase estacionaria quiral (columna Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm, 5 mm) usando, como fase móvil: o bien CO₂/2-propanol (70%/30%) con un caudal
 15 de 60 ml/min a una presión de 10 MPa o bien una mezcla de isohexano/etanol (70/30) con 0,3% de TFA y un caudal de 120 ml/min.

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

20

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

En un matraz de reacción para microondas lleno de argón se pusieron 500 mg (1,2 mmol) de 2-amino-7-cloro-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-
 25 1H-[1,8]naftiridin-4-ona, 204 mg (1,8 mmol) de (3R)-1-metoxi-2-metil-but-3-in-2-ol, 84 mg (0,120 mmol) de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), 30 mg (0,16 mmol) de yoduro de cobre (I), 2 ml de DMF (desgasificada), 2ml de trietilamina (desgasificada) y se irradiaron en el microondas de tal modo que la mezcla de reacción se mantuvo a 120°C durante 24h. Los disolventes se evaporaron y el sólido se resuspendió en 3 ml de DMF y se
 30 filtró. Después el filtrado se purificó por HPLC dando 430 mg (0,702 mmol) de la sal de TFA del compuesto del título.

Rendimiento = 59%.

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

1H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8,39 (d, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,88 (s, 1H);
 35 7,60 (s, 2H); 7,48 (d, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,50 (señal ancha, 2H); 3,52 – 3,40 (señal ancha, pico del agua + 4H); 1,48 (s, 3H); 1,25 (t, 3H); -0,12 (3s, 9H).

1,9: 2-Amino-1-etil-7-((3R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

240 mg (0,4 mmol) de la naftiridinona protegida con SEM de **1.8** se disolvieron a 0°C en 1,2 ml de TFA y 1,2 ml de DCM. La disolución se mantuvo a 3-5°C durante una
5 noche hasta que la HPLC analítica mostró la completa desprotección de la naftiridinona. La disolución se neutraliza añadiendo un exceso de disolución acuosa de NaHCO₃. La mezcla se extrajo luego tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y los disolventes se retiraron por evaporación a presión reducida. El material
10 bruto así obtenido se purificó en gel de sílice (DCM:MeOH = 4:1) dando 143 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título desprotegido.

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

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 13,15 (s, 1H); 11,55 (s a, 1H); 8,59 (d, 1H); 8,10 (s a, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,25 (s, 1H), 7,02 (s, 1H); 5,85 (s, 1H), 4,58 (señal
ancha, 2H); 3,51 – 3,370 (señal ancha, pico del agua + 4H); 1,48 (s, 3H); 1,25 (t, 3H).
15 Rt (HPLC analítica): 4,806 min.

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

5 Usando el procedimiento descrito hasta la etapa 1.6, se sintetizó 2-amino-7-cloro-1-propil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona usando n-propilamina en lugar de etilamina en la etapa 1.1. Acoplando este compuesto intermedio a (3R)-1-metoxi-2-metil-but-3-in-2-ol siguiendo de una manera análoga el procedimiento detallado descrito para el ejemplo 1, se accedió al compuesto del título.

10 $MH^+ = 382,48$ ($C_{20}H_{23}N_5O_3$, $Mr = 381,44$).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ señales anchas: 8,45 (m, 1H); 7,4 (m, 3H); 5,85 (s, 1H), 4,58 (m, 3H); 3,51 – 3,370 (pico del agua + 4H); 1,70 (m, 2H); señales estrechas: 1,48 (s, 3H); 0,95 (t, 3H).

Rt (HPLC analítica): 4,98 min.

15

Ejemplo 3: (Compuesto N°3, N°27 y N°28)**2-Amino-7-(3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona**

20 **2-Amino-7-((3R)3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona**

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

25 **3.1. 2-Amino-1-etil-7-(3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1,8-naftiridin-4(1H)-ona**

30 Siguiendo el procedimiento detallado esbozado para la etapa 1.8, usando el intermedio descrito en 1.6, (2-amino-7-cloro-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1,8-naftiridin-4(1H)-ona) y ($\pm$)-2-metil-but-3-in-1,2-diol, previamente preparado como en el procedimiento escrito en la etapa 1.7, se accedió al compuesto del título.

$MH^+ = 354,16$ ($C_{18}H_{19}N_5O_3$, $Mr = 353,38$)

Rt (HPLC analítica): 4,48 min.

35 **3.2. 2-Amino-1-etil-7-((3R)3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1,8-naftiridin-4(1H)-ona**

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

El compuesto racémico obtenido en la etapa 3.1 se sometió a una purificación por SFC Quiral preparativa usando un método, Berger prep SFC, detección UV a 230nm, fase estacionaria Chiralpak IC 20x 250nm 5µm, fase móvil 65%/ 35% CO₂/ (MeOH + a 5% isopropilamina), 50 ml/min, 100 bars) conduciendo a la separación de los dos enantiómeros.

Para los dos enantiómeros se controló la pureza quiral usando métodos Chiral SFC, Berger SFC, detección UV a 210nm, fase estacionaria Chiralpak AD-H (250mmx4,6) 5µm, fase móvil 65/ 35% CO₂/ (isopropanol + 0,5% isopropilamina), 2,4 ml/min, 100 bars.

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

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

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

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

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

Después de la etapa de desprotección según la etapa 1.9 se aislaron los compuestos 3, 27 y 28 como un polvo amarillo.

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

Tr= 0,77 min

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

Para los dos enantiómeros se controló la pureza quiral usando métodos Chiral SFC, Berger SFC, detección UV a 230nm, fase estacionaria Chiralpak AD-H (250mmx4,6) 5µm, fase móvil 60/ 40% CO₂/ (isopropanol + 0,5% isopropilamina), 2,4 ml/min, 100 bars.

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

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

Ejemplo 4 : (Compuesto N°4)

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

Usando el compuesto intermedio descrito bajo 1.6 (2-amino-7-cloro-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona) y acoplándolo a
5 (±)-2-piridin-2-il-but-3-in-2-ol siguiendo el procedimiento detallado descrito para el ejemplo 1 de una manera análoga, se accedió al compuesto del título.

MH⁺ = 401,21 (C₂₂H₂₀N₆O₂, Mr = 400,44).

Rt (HPLC analítica): 4,49 min.

Ejemplo 5 (Compuesto N°5)

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

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

Usando el mismo procedimiento que para el ejemplo 1, etapa 1.3, partiendo de
15 4 g (36,3 mmol) de 4(5)-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído, 1,5g (38 mmol) de hidruro de sodio y 6,7 g (40 mmol) de cloruro de 2-(trimetilsilanil)etoximetilo en 73 ml de DMF, se accedió a 8,7 g del compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento cuantitativo).

20 MH⁺ = 241 (C₁₁H₂₀N₂O₂Si, 240,377).

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

Mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1, etapa 1.4, partiendo de
8,7 g (32,7 mmol) de 4-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído,
25 6,7 g (34,3 mmol) de TOSMIC y 7,3 g (65 mmol) de terc-butilato de potasio en disolución en DME anhidro (54 ml). Se obtienen 6,6 g de compuesto en la forma de un aceite amarillo como una mezcla 70/30 de regioisómeros tau y Pi.

Rendimiento = 80%.

MH⁺ = 252 (C₁₂H₂₁N₃O₂Si, 251,404).

30 Tr = 6,38 y 6,55 min.

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

Mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1, etapa (1.5-1.6), partiendo de 6,3 g (25 mmol) del compuesto obtenido al final de la etapa 6.2, 5 g (25 mmol) del
35 compuesto obtenido al final de la etapa 1.2 y 7,2 g (62 mmol) de terc-butilato de potasio en disolución en THF anhidro (83 ml). Se obtienen 4 g de producto, en la forma de un polvo

beige, como una mezcla 80/20 de los 2 isómeros Tau y Pi, se usó como mezcla en la siguiente etapa

Rendimiento = 38%.

Punto de fusión = 120°C.

5 MH⁺ = 435 (C₂₀H₂₈ClN₅O₂Si, 434,013).

Tr = 10,5 y 10,6 min,

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

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

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

Rendimiento: 32%.

MH⁺ = 512 (C₂₆H₃₇N₅O₄Si, 511,695).

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

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

Se disolvieron 0,18 g (0,36 mmol) del compuesto obtenido al final de la etapa 5.4 a 0°C en 1,7 ml de TFA y 1,7 ml de DCM. La disolución se mantuvo a 3-5°C durante una noche. La disolución se neutraliza añadiendo un exceso de disolución acuosa de NaHCO₃. La mezcla se extrajo luego tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y los disolventes se retiraron por evaporación a presión reducida. El material bruto se purificó por cristalización en DCM dando 62 mg (rendimiento 46%) del compuesto del título desprotegido.

MH⁺ = 382 (C₂₀H₂₃N₅O₃, 381,434).

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

Ejemplo 6: (Compuesto N°6)

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

6.1: Ácido 6-cloro-2-(ciclopropilmetil-amino)-nicotínico

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

El rendimiento es cuantitativo.

MH⁺ = 227.

Tr = 4,54 min.

15

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

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

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

Mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1, etapa (1.5-1.6), partiendo del compuesto bruto obtenido al final de la etapa 6.2, 0,32 g (1,4 mmol) del compuesto
5 obtenido al final de la etapa 1.3 en disolución en 5 ml de THF anhidro y 0,4 g (0,35 mmol) de terc-butilato de potasio. Se obtienen 0,56 g de producto en la forma de un polvo marrón.

Rendimiento = 90%.

Punto de fusión = 70°C.

MH⁺ = 447 (C₂₁H₂₈ClN₅O₂Si).

10 Tr = 6,68 min.

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

15

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

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

Rendimiento = 30%.

MH⁺ = 494 (C₂₆H₃₅N₅O₃Si 493,68).

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

30

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

Mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 5, etapa 5.5, partiendo de 0,18 g (0,36 mmol) del compuesto obtenido al final de la etapa 7.4, en 1,7 ml de TFA y
35 1,7 ml de DCM, se obtienen 19 mg del compuesto del título.

Rendimiento = 15 %

Punto de fusión = 252°C.

MH⁺ = 364 (C₂₀H₂₁N₅O₂, 363,419).

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

Ejemplo 7: (Compuesto N°7)

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

10

7.1: Ácido 2-fluoro-4-yodo-benzoico

Se añadieron 13,39 g (84,74 mmol) de permanganato de potasio a una suspensión de 5 g (21,18 mmol) de 2-fluoro-4-yodo-tolueno y 25,13 g (317,77 mmol) de piridina en agua. La mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 18 horas. Como la
15 reacción no estaba terminada, se añadieron 3,34 g (21,18 mmol) de permanganato de potasio a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante otras 6 horas a 70°C. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, que se lavó después con agua y acetato de etilo. Después de una decantación, la fase acuosa se aciduló hasta pH =1 con una disolución acuosa de HCl 6N. Se filtró primero un sólido
20 blanco y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y los disolventes se retiraron por evaporación a presión reducida. El sólido blanco filtrado y el sólido extraído con acetato de etilo se combinaron para dar 4,1 g.

Rendimiento = 73%.

25

MH⁺ = 266,9 (C₇H₄FO₂).

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

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

30

Se mezclaron 3,5 g (13,16mmol) de 2-fluoro-4-yodobenzoico con una disolución de 16,11 ml de etilamina (70% en agua) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 125°C durante 24 horas. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción para eliminar el exceso de etilamina. Después, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo y se aciduló la mezcla hasta pH = 3-4 con ácido
35 acético. Después el sólido blanco resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 2,2g (7,55mmol).

Rendimiento = 58%.

MH⁺ = 291,8 (C₉H₁₀INO₂).

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

5 **7.3: 1-Etil-7-yodo-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona**

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

Rendimiento = 100%.

MH⁺ = 317,7 (C₁₀H₈INO₃).

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

15

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

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

Rendimiento = 26%.

25 MH⁺ = 339,7 (C₁₀H₈INO₃).

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

30 **7.5: 2-Amino-N-(2,2-dietoxi-etil)-1-etil-7-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxamidina**

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

35 Después la disolución se filtró y se evaporó a sequedad. Después, el material bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH: 9/1) para dar 0,57 g (1,2 mmol) de un sólido.

Rendimiento = 78%.

MH⁺ = 473 (C₁₈H₂₅IN₄O₃).

7,6: 2-Amino-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-7-yodo-1H-quinolin-4-ona

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

Rendimiento = 76%.

MH⁺ = 381 (C₁₄H₁₃IN₄O).

15 7,7: 2-Amino-1-etil-7-((R)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-quinolin-4-ona

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

30 Rendimiento = 4,5%.

MH⁺ = 367 (C₂₀H₂₂N₄O₃, 366,419).

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

35

Ejemplo 8: (Compuesto N°8)

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

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

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

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

Se disolvieron 400 mg (0,59 mmol) de 2-amino-7-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona impura en 20 ml de DCM. A 0°C, se añadieron 3,39 g de TFA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La disolución se neutraliza añadiendo un exceso de disolución acuosa de NaHCO₃. Después, la mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y los disolventes se retiraron por evaporación a presión reducida. El material bruto así obtenido se purificó en gel de sílice (DCM:MeOH:NH₄OH = 4:10:1) dando 0,035 g del compuesto del título desprotegido.

Rendimiento para 2 etapas = 13%.

MH⁺ = 382 (C₁₉H₁₆ClN₅O₂, 381,821).

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

Ejemplo 9: (Compuesto N°9)

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

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

Se disolvió 2-amino-7-cloro-1-etil-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona (1,0 g, 2,38 mmol) en 30 ml de diclorometano. Se

añadieron 30 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, hasta que la HPLC analítica mostró el completo consumo del material de partida. Los disolventes se retiraron a presión reducida, y se añadió acetato de etilo al residuo. La disolución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. El precipitado formado se recogió por filtración, después se puso a secar durante una noche a 40°C a vacío, dando 574 mg de un polvo beige.

Rendimiento = 83%.

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

10

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

Se añadió yoduro de cobre (I) (23,7 mg, 0,12 mmol), N-etilmorfolina (130 µl, 1,04 mmol) y 2-(2-fluorofenil)but-3-in-2-ol (76 µl, 0,52 mmol) a 2,5 ml de DMF. La mezcla se desgasificó con argón. Se añadió complejo 1:1 de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) con diclorometano (5,6 mg, 0,01 mmol) y el compuesto intermedio 20.1 (100 mg, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a 80°C en atmósfera de argón durante 2 h, hasta que no se observó material de partida remanente en LCMS. Se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N, disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Después el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH/NH₄OH ac: 100/0/0 → 95/5/0,5) para dar 30 mg de un polvo blanquecino.

20

Rendimiento = 21%.

25

MH⁺ = 418.

Rt = 0,57 min (C₂₃H₂₀FN₅O₂, 417,442).

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

30

35

Ejemplo 10: (Compuesto N°12)

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

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

MH⁺ = 368.

Rt = 0,46 min (C₁₉H₂₁N₅O₃ 367,407).

Ejemplo 11 : (Compuesto N°19)

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

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

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

Rendimiento = 30%.

MH⁺ = 584 (C₂₉H₃₂N₅O₃Si).

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

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

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

Rendimiento = 86 %.

Punto de fusión = 260°C.

MH⁺ = 454 (C₂₃H₁₈F₃N₅O₂).

Rt = 7,29 min.

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

5 Los compuestos , 10 y 11 se preparan con un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6.

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

10 Los compuestos 22, 23 y 24 se preparan con un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 11.

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

Equipo usado para los Ejemplos 5 y 6

15 **Aparato de microondas:** Biotage, initiator

Método analítico LC/UV/MS Detección del tiempo de retención (Rt)

Método analítico LC/UV/MS usado para analizar los compuestos (Rt) 1, 2, 3 y

4:

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

Disolvente A: H₂O/TFA (99,9/0,1)

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

Caudal: 2 ml/min

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

25 **Detección:** 254,16 nM

Método analítico LC/UV/MS usado para analizar los compuestos (Rt) 9, 12,

13, 14, 17, 18 y 20:

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

Columna: Ascentis Express 50x2,1 mm 2,7 μm, T=55°C

30 **Disolvente A:** H₂O+TFA al +0,02%

Disolvente B: CH₃CN+0,014% TFA

Caudal: 1 ml/min

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

35 **Detección:** 220 nm

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

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

Programa informático: Chemstation versión B.01.03 de Agilent

Modo de ionización: Electropulverización, modo positivo ESI+

Intervalo de masa: 90-1500 uma

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

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

Caudal: 0,4 ml/min

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

Detección: 220 nm

10

Método analítico LC/UV/MS usado para los compuestos (Rt) 7, 8, 15, 16, 21,

25, 26:

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

Programa informático: Masslyx V4.1

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

Disolvente A: H₂O+TFA al 0,05%

Disolvente B: CH₃CN+0,035% TFA

Caudal: 1 ml/min

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

20 (t=2,5 min), siguiente inyección (t= 3 min)

Detección: a 220 nm

RMN

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

25

Las señales observadas se expresan como sigue: s = singlete; d = doblete; t = triplete; c = cuadruplete; m = multiplete o singlete grande; a = ancho; H = protón.

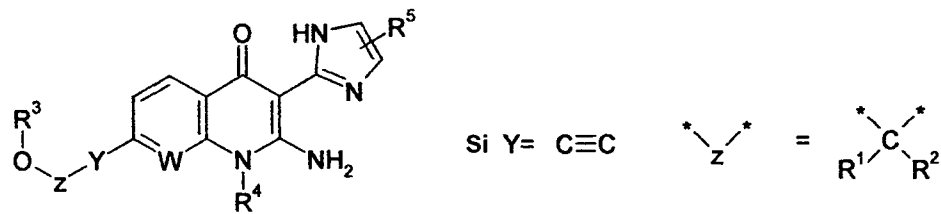
Puntos de fusión

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

Poderes rotatorios

Los poderes rotatorios se midieron en un polarímetro del tipo: Polarímetro 35 Perkin-Elmer, energía 55 μA .

Tabla 1



Compuesto	W	Y	Z		R3	R4	R5	Quiralidad	LCMS: MH+ (Rt)
			R1	R2					
1	N	C≡C	-CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	H	R	368,2 (0,59min)
2	N	C≡C	-CH ₂ OCH ₃	Me	H	n-Pr	H	R	382,5 (1,0min)
3	N	C≡C	-CH ₂ OH	Me	H	Et	H	Rac.	354,16 (0,78min)
4	N	C≡C	-3-piridilo	Me	H	Et	H	Rac.	401,21 (1,85min)
5	N	C≡C	-CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	Me	R	382 (1,01min)
6	N	C≡C	Et	H	H		H	Rac.	364 (5,96min)
7	CH	C≡C	-CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	H	R	367 (0,58 min)
8	N		enlace		H	Et	H		382 (1,26min)
9	N	C≡C	2-fluoro-fenilo	Me	H	Et	H	Rac.	418 (0,57min)
10	N	C≡C	H	Et	H		H	Rac.	378 (0,57min)
11	N	C≡C	Et	H	H	(CH ₂) ₃ OCH ₃	H	Rac.	382 (6,32min)
12	N	C≡C	Et	H	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	Rac.	368 (5,64min)
13	N	C≡C			H	Et	H		350 (0,47min)
14	N	C≡C			H	Et	H		364 (0,5min)
15	N	C≡C	Me	Me	H	Et	H		338 (0,63min)
16	N	C≡C	Me	Et	H	Et	H	Rac.	352 (0,67min)
17	N	C≡C	fenilo	Me	H	Et	H	Rac.	400 (0,57min)
18	N	C≡C	3-fluoro-	Me	H	Et	H	Rac.	418 (0,59min)

			fenilo						
19	N	C≡C	fenilo	CF ₃	H	Et	H	Rac.	453 (7,73min)
20	N	C≡C	ciclopropilo	Me	H	Et	H	Rac.	364 (0,49min)
21	N	C≡C	2-Tienilo	Me	H	Et	H	Rac.	406 (1,19 min)
22	N	C≡C	H	Me	H	Et	H	Rac.	324 (4,82min)
23	N	C≡C	H	Et	H	Et	H	Rac.	338 (5,26min)
24	N	C≡C	n-propilo	H	H	Et	H	Rac.	352 (5,81min)
25	N	C≡C	isopropilo	H	H	Et	H	Rac.	352 (0,69min)
26	N	C≡C	fenilo	H	H	Et	H	Rac.	386 (0,74min)
27	N	C≡C	-CH ₂ OH	Me	H	Et	H	R	354,16 (0,77min)
28	N	C≡C	-CH ₂ OH	Me	H	Et	H	S	354,16 (0,77min)
29	N	C≡C	-CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	H	S	368,2 (0,59min)

Los compuestos acordes con la invención fueron el sujeto de ensayos farmacológicos para determinar su efecto inhibitorio sobre la autofosforilación de VEGFR-3 así como para evaluar su actividad ex vivo descrita en el ensayo a

5 continuación.

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

Los efectos de los compuestos en el bloqueo de la autofosforilación de VEGFR-3 se cuantificaron por ELISA después de una sobreexpresión de VEGFR-3 en células HEK. Se mantuvieron células HEK293T en MEM suplementado con 10% de suero de ternero fetal (FCS) y glutamina. El día antes de la transfección, se sembraron 104 células/ pocillo en placas de 48 pocillos, y la transfección se hizo usando Eugene-6 (Roche, Basilea). El Eugene-6 (18 µl) se preincubó durante 5 min con 282 µl de optimem. Después se añadieron 3 µg de VEGFR-3-Flag DNA correspondiente y se dejó a temperatura ambiente durante 10 min antes de distribuir 200 µl sobre las células HEK. Después de 24 h, se retiró el medio y se reemplazó por uno nuevo sin suero y se incubó durante 1 h con diferentes concentraciones (que oscilaban de 3 a 1000 nM) de cada compuesto. Después de una incubación adicional de 30 min con ortovanadato (0,4

15

20 mM), se lavaron las células con PBS frío suplementado con ortovanadato y después se

lisaron con 300 µl de tampón RIPA. Después, los lisados se centrifugaron durante 10 min a 10000 g. Los sobrenadantes (75 µl) se distribuyeron por duplicado en placa de 96 pocillos prerrevestidos con el anti-Flag y se dejaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 3 lavados con tampón TBS que contenía 0,5% de tween 20, se
5 añadió la anti-fosfo-tirosina conjugada a la HRP y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, los pocillos se lavaron 3 veces con tampón TBS que contenía tween 20 (0,5 %) y MgCl2 (2 mM). La reacción se detuvo con 50 µl de H2SO4 (2 N) y la señal se leyó en Envision a 485 y 530.

Las curvas de concentración-respuesta fueron analizadas con el programa
10 informático interno Biost@t-SPEED v2.0 usando el modelo logístico de 4 parámetros según Ratkovsky y Reedy (Ratkovsky DA., Reedy TJ. Choosing near-linear parameters in the four parameters logistic model radioligands and related assays. Biometrics 1986 Sep 42(3):575-82.)

15 Los compuestos acordes con la invención tienen una actividad inhibitoria sobre la autofosforilación del VEGFR-3 y exhiben valores IC50 menores que 1µM en la autofosforilación en células HEK, particularmente entre 1 y 500 nM, más particularmente entre 1 y 100 nM.

A modo de ejemplos, los valores de IC50 de algunos compuestos de la
20 Tabla 1 se indican en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Nº del compuesto	IC ₅₀ (nM)
1	25
2	18
3	125
4	40
5	45
6	85
7	19
8	73
9	16

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

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

5

Ensayo ex vivo

Protocolo para la administración de los productos a los ratones:

Los productos se preparan en un mortero con 0,5% de Tween 80 y 0,6% de metilcelulosa c.s. hasta el volumen final. Las suspensiones se administran por sonda (10 ml/kg) a ratones Balb/c macho de 8 a 15 semanas de edad. Tres horas o 6 horas después de administraciones únicas por vía oral de 30 mg/kg, los animales fueron anestesiados con pentobarbital y se recogieron muestras de sangre (400 µl) de la vena cava y se transfirieron a tubos de vidrio que contenían heparina de litio. Después de una

10

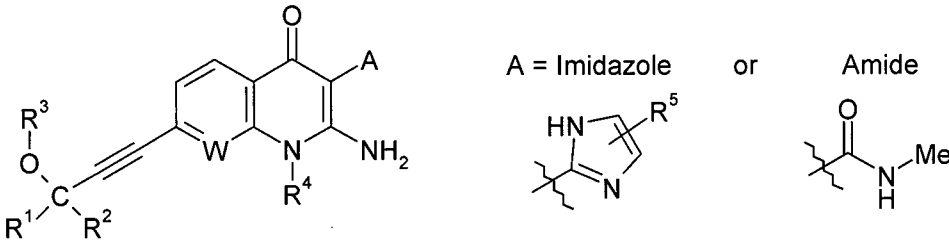
centrifugación (1500 - 2000 g durante 10 minutos), las muestras de plasma se congelaron a una temperatura cercana a -20°C hasta el análisis.

Para detectar la actividad ex vivo de los productos en los plasmas, los autores de la invención han usado el ensayo de autofosforilación en células HEK descrito anteriormente. Para este fin, las células transfectadas se incubaron con el plasma (10%) en lugar de los compuestos. Los resultados se expresan como tanto por ciento de inhibición de la autofosforilación del VEGFR-3 en comparación con células no tratadas (autofosforilación máxima) y con células no transfectadas (fondo).

La actividad ex vivo de los compuestos de la invención se resume en la siguiente tabla 3. Los resultados se expresan como un porcentaje de inhibición de la autofosforilación del VEGFR-3 en células HEK, en presencia de una muestra de plasma recogida (en un tiempo), después de la administración por vía oral (p.o.) de los compuestos. Para evaluar el aumento de esta actividad para los compuestos de la invención, en la tabla 3 se hace una comparación con compuestos de la técnica anterior (solicitud de patente internacional WO 2009/007535) y sometidos a la misma medida.

Tabla 3

Comparación de la actividad ex vivo entre compuestos de esta invención y el compuesto correspondiente de la técnica anterior después de la administración por vía oral a ratones Balb/c macho



Ej.	W	Y	Z		R3	R4	R5	Quiralidad	A	Inhibición ex vivo (%) En el tiempo
			R1	R2						
1	N	C≡C	-CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	H	R	Imidazol	83%, 6 h
1'									Amida	40%, 6 h
3	N	C≡C	-CH ₂ OH	Me	H	Et	H	Rac.	Imidazol	51%, 3 h
3'									Amida	0%, 3 h
4	N	C≡C	-3-piridilo	Me	H	Et	H	Rac.	Imidazol	28%, 6 h
4'									Amida	0%, 6 h
5	N	C≡C	-CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	Me	R	Imidazol	86%, 6 h
5'							H		Amida	40% 6 h
13	N	C≡C			H	Et	H		Imidazol	23%, 6 h
13'									Amida	17%, 6 h
16	N	C≡C	Me	Et	H	Et	H	Rac.	Imidazol	48%, 3 h
16':									Amida	20%, 3 h
17	N	C≡C	fenilo	Me	H	Et	H	Rac.	Imidazol	37%, 6 h
17':									Amida	5%, 6 h
22	N	C≡C	H	Me	H	Et	H	Rac.	Imidazol	26%, 6 h
22'									Amida	0%, 3 h

Por lo tanto, parece ser que los compuestos acordes con la invención tienen una actividad inhibitoria sobre la autofosforilación del VEGFR-3, pueden por lo tanto ser usados en la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos que inhiban el VEGFR-3.

El aumento de la exposición del compuesto, particularmente la biodisponibilidad es uno de los criterios para el aumento en la inhibición ex vivo de la autofosforilación de VEGFR3 del compuesto de la invención.

Los inhibidores de VEGFR-3 tironisa cinasa acordes con la invención presentan una buena biodisponibilidad, incluso mejor que la de los inhibidores de la técnica anterior.

La biodisponibilidad se refiere al grado y velocidad a los que el resto activo (fármaco o metabolito) entra en la circulación sistémica, accediendo de este modo al sitio de acción.

La biodisponibilidad de un fármaco está determinada en gran medida por las propiedades de la forma de dosificación (que dependen en parte de su diseño y fabricación), en lugar de por las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, que determinan el potencial de absorción. Las diferencias en biodisponibilidad entre formulaciones de un fármaco dado pueden tener significación clínica; por tanto, conocer si las formulaciones del fármaco son equivalentes es esencial.

La biodisponibilidad se usa para describir la fracción de una dosis administrada de fármaco no alterado que alcanza la circulación sistémica, una de las principales propiedades farmacocinéticas de los fármacos. Por definición, cuando una medicación se administra por vía intravenosa, su biodisponibilidad es 100%. Sin embargo, cuando una medicación se administra por medio de otras rutas (tal como por vía oral), su biodisponibilidad disminuye (debido a una absorción incompleta y al metabolismo de primer paso) o puede variar de paciente a paciente (debido a variación interindividual). La biodisponibilidad es una de las herramientas esenciales en farmacocinética, ya que la biodisponibilidad debe ser considerada cuando se calculan dosificaciones para rutas de administración no intravenosas.

Por tanto, según otro de sus aspectos, un tema de la invención son medicamentos que comprenden un compuesto de la fórmula (I), o una sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, y también un enantiómero o un diastereoisómero, incluyendo una mezcla de los mismos, del compuesto de la fórmula (I).

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

Específicamente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o como una mezcla con al menos un agente terapéutico que se puede seleccionar de:

- agentes de alquilación,
- agentes de intercalación,
- agentes antimicrotúbulos,
- antimitóticos,
- antimetabolitos,
- agentes antiproliferativos,
- antibióticos,
- agentes inmunomoduladores,
- anti-inflamatorios,
- inhibidores de cinasa,
- agentes anti-angiogénicos,
- agentes antivascuales,
- hormonas estrogénicas y androgénicas.

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

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

Los agentes terapéuticos mencionados anteriormente y/o la radiación se pueden administrar simultáneamente, independientemente o secuencialmente. El tratamiento será ajustado por el médico según el paciente a ser tratado.

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

- de cánceres y metástasis de los mismos, tales como glioblastomas, mielomas múltiples, síndromes mielodisplásicos, sarcomas de Kaposi, angiosarcomas cutáneos, tumores sólidos, linfomas, melanomas, cánceres de mama, cánceres colorrectales, cánceres de pulmón, incluyendo cánceres de células no pequeñas, cánceres pancreáticos, cánceres de próstata, cánceres de riñón, cánceres de cabeza y cuello, cánceres de hígado, cánceres ováricos,

cánceres del tracto respiratorio y pecho, otros tumores que expresan VEGFR-3 o que implican un proceso de angiogénesis o de linfangiogénesis,

- de enfermedades proliferativas no oncológicas y angiogénesis patológicas ligadas a VEGFR-3, tales como artrosis, restenosis, psoriasis, hemangiomas, linfangiomas, glaucomas, glomerulonefritis, nefropatías diabéticas, nefrosclerosis, síndromes microangiopáticos trombóticos, cirrosis de hígado, aterosclerosis, rechazo al trasplante de órganos, enfermedades del ojo que implican un proceso de angiogénesis o de linfoangiogénesis, tales como retinopatía diabética o degeneración macular,

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

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

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

Dichos excipientes se seleccionan según la forma farmacéutica y el método de administración deseados, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el ingrediente activo de fórmula (I) anterior, o posible sal, solvato o hidrato del mismo, puede ser administrado en forma de administración unitaria, como una mezcla con excipientes farmacéuticos convencionales, a animales y a seres humanos para el tratamiento o prevención de los trastornos o enfermedades anteriores.

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

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

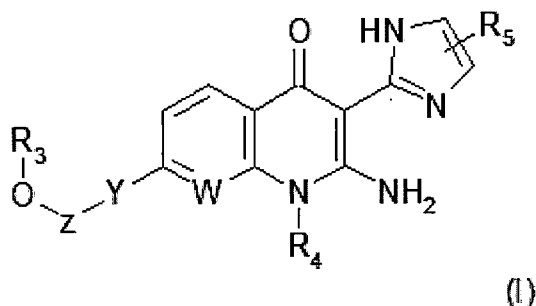
A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto acorde con la invención en forma de comprimido puede comprender los siguientes componentes:

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

Según otro de sus aspectos, la presente invención también se refiere a un método para tratar las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto acorde con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que corresponde a la fórmula (I):



en la que:

- W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH;
- Y representa un grupo alquínico C₂-C₃, un 1,4-fenileno opcionalmente sustituido con R₇, que representa uno o más átomo(s) de halógeno;
- Z representa un enlace o un grupo CR₁R₂;
- R₁ y R₂, independientemente uno de otro, representan un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo trifluorometilo, un grupo (CH₂)_nOR₆, cicloalquilo C₃-C₇, un heteroarilo o un arilo opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno;
- R₁ y R₂ pueden formar juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo C₃-C₇;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno;
- R₄ representa un grupo seleccionado de un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por un cicloalquilo C₃-C₇;
- R₅ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
- R₆ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
- n es igual a 1, 2 ó 3;

en la forma de la base o de una sal de adición de ácido.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque W representa un átomo de nitrógeno, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido.

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque Y representa un grupo alquinileno C₂-C₃, más particularmente etinileno, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido.

5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque:

- Z representa un enlace, un grupo CR₁R₂;
 - R₁ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, cicloalquilo C₃-C₇, un arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros;
 - R₂ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un trifluorometilo;
 - R₆ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
 - n es igual a 1, 2 ó 3;
- en la forma de la base o de una sal de adición de ácido.

6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque:

- Z representa un grupo CR₁R₂;
 - R₁ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, cicloalquilo C₃-C₇, un arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros;
 - R₂ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un trifluorometilo;
 - R₆ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y
 - n es igual a 1, 2 ó 3;
- en la forma de la base o de una sal de adición de ácido.

7. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R₄ representa un grupo seleccionado de un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo (CH₂)_nOR₆, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por un cicloalquilo C₃-C₇, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido.

8. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R₄ representa un grupo alquilo C₁-C₆, más particularmente un etilo, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido.

9. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R_5 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , en la forma de la base o de una sal de adición de ácido.

10. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R_5 representa un átomo de hidrógeno, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido.

11. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque :

- W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH;
 - Y representa un grupo alquilino C_2-C_3 o un 1,4-fenileno opcionalmente sustituido con R_7 , que representa un átomo de halógeno;
 - Z representa un enlace, un grupo CR_1R_2 ;
 - R_1 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo $(CH_2)_nOR_6$, cicloalquilo C_3-C_7 , un arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
 - R_2 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un trifluorometilo;
 - R_3 representa un átomo de hidrógeno;
 - R_4 representa un grupo seleccionado de un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo $(CH_2)_nOR_6$, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por un cicloalquilo C_3-C_7 ;
 - R_5 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ;
 - R_6 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ;
 - n es igual a 1, 2 ó 3;
- en la forma de la base o de una sal de adición de ácido.

12. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque R_1 y R_2 forman juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo C_3-C_7 , en la forma de la base o de una sal de adición de ácido.

13. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado de:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-Amino-1-etil-7-[(1-hidroxiciclobutil)etnil]-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

2-Amino-1-etil-7-[(1-hidroxiciclopentil)etnil]-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

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

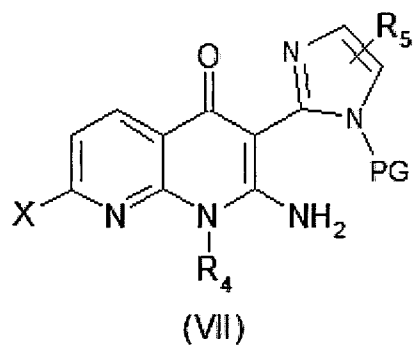
2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-metil-pent-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

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

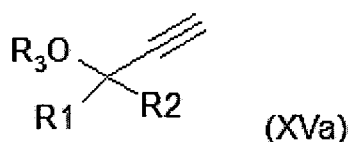
2-Amino-1-etil-7-[3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-but-1-inil]-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

- 2-Amino-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-7-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-fenil-but-1-inil)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-7-(3-ciclopropil-3-hidroxi-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-[3-hidroxi-3-(tiofen-2-il)but-1-inil]-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-pent-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-hex-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-4-metil-pent-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-1-etil-7-(3-hidroxi-3-fenil-prop-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona
- 2-Amino-7-((3R)3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 2-Amino-7-((3S)3,4-dihidroxi-3-metil-but-1-inil)-1-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona
- 2-Amino-1-etil-7-((3S)-3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-ona.

14. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque un compuesto de fórmula (VII):

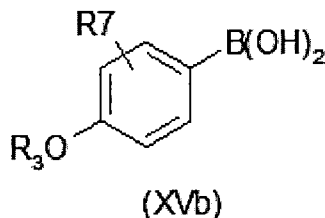


en la que X es un cloro o un bromo y R₄ y R₅ son como se definió en la fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (XVa):



en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se definió en la fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13,

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



en la que R_3 y R_7 son como se definió en la fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

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

15. Medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un enantiómero o un diastereoisómero, o una mezcla de los mismos.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero o un diastereoisómero, o una mezcla de los mismos, y también al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

- agentes de alquilación,
- agentes de intercalación,
- agentes antimicrotúbulos,
- antimitóticos,
- antimetabolitos,
- agentes antiproliferativos,
- antibióticos,

- agentes inmunomoduladores,
- anti-inflamatorios,
- inhibidores de cinasa,
- agentes anti-angiogénicos,
- agentes antivascuales,
- hormonas estrogénicas y androgénicas.

18. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el uso en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades en las que está implicado el VEGFR-3.

19. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el uso en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar cáncer y metástasis.

20. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el uso en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar glioblastomas, mielomas múltiples, síndromes mielodisplásicos, sarcomas de Kaposi, angiosarcomas cutáneos, tumores sólidos, linfomas, melanomas, cánceres de mama, cánceres colorrectales, cánceres de pulmón, incluyendo cánceres de células no pequeñas, cánceres pancreáticos, cánceres de próstata, cánceres de riñón, cánceres de cabeza y cuello, cánceres de hígado, cánceres ováricos, cánceres del tracto respiratorio y pecho, u otros tumores que expresan VEGFR-3 o que implican un proceso de angiogénesis o de linfangiogénesis.

21. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el uso en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades proliferativas no oncológicas o angiogénesis patológicas ligadas a VEGFR-3.

22. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el uso en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en artrosis, restenosis, psoriasis, hemangiomas, linfangiomas, glaucomas, glomerulonefritis, nefropatías diabéticas, nefrosclerosis, síndromes microangiopáticos trombóticos, cirrosis de hígado, aterosclerosis, rechazo al trasplante de órganos, enfermedades del ojo que implican un proceso de angiogénesis o de linfoangiogénesis.

23. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el uso en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar inflamación crónica o no crónica, infección con microorganismos y enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide.

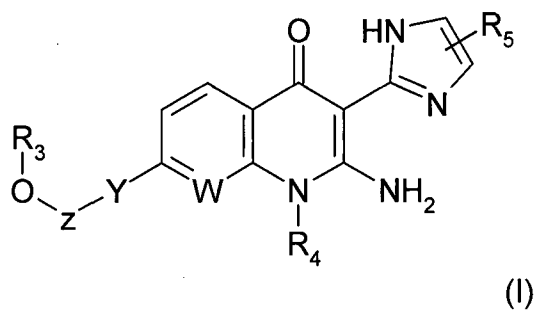
24. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el uso en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades raras tales como linfangioleiomiomatosis o Enfermedad de Gorham.

DERIVADOS DE 2-AMINO-3-(IMIDAZOL-2-IL)-PIRIDIN-4-ONA, PREPARACIÓN DE
LOS MISMOS Y USO TERAPÉUTICO DE LOS MISMOS

SANOFI

RESUMEN

La invención se refiere a los compuestos de la fórmula general (I)



Procedimiento de preparación y uso terapéutico.

Sin figuras.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2012/059145

International filing date (day/month/year)
16.05.2012

Priority date (day/month/year)
20.05.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/04 C07D471/04 A61K31/4709 A61K31/4375 A61P35/00

Applicant
SANOFI

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office

D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gregoire, Ariane

Telephone No. +49 89 2399-0



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/059145

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☐ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/059145

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-24</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-24</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-24</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

- 1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)
and / or
- 2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2012/059145

Re Item II

Priority

see point VI below

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1) Reference is made to the following documents :

- D1 WO 2009/007535 A2 (SANOFI AVENTIS [FR]; ALAM ANTOINE [FR]; BISCARRAT SANDRINE [FR]; BLANC) 15 January 2009 (2009-01-15) cited in the application
- D2 WO 2009/053799 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS SA [CH]; MUTHUPPLANIAPPAN MEYYAPPAN [IN]; MAR) 30 April 2009 (2009-04-30)
- D3 WO 2010/073078 A2 (ORCHID RES LAB LTD [IN]; BALASUBRAMANIAN GOPALAN [IN]; RAJAGOPAL SRIDH) 1 July 2010 (2010-07-01)
- D4 WO 2010/004197 A2 (SANOFI AVENTIS [FR]; BELLEVERGUE PATRICE [FR]; LASSALLE GILBERT [FR];) 14 January 2010 (2010-01-14)
- D6 KR 100 744 826 B1 (KOREA RES INST CHEM TECH [KR]) 25 July 2007 (2007-07-25)

2) Novelty (Art. 33 (1) and (2) PCT) :

D1 discloses cannabinoid receptor ligands which are useful to treat cell growth disorders as disclosed e.g. on page 21. The compounds presently claimed are more specific than those generically disclosed in D1 and structurally further from the exemplified compounds of D1 so that they can be considered as a novel selection from D1.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2012/059145

The present compounds differ from those of D2 in that they possess an imidazolyl ring in position 3 of the pyridinone whereas as an amidyl group is disclosed in D2.

The present compounds differ from those of D3 mainly in the presence of the amino group on position 2 of the pyridinone as well as the definition of R4.

The present compounds differ from those of D4 mainly in the presence of an amino group on position 2 of the pyridinone as well as the presence of the carbonyl group on position 4 and not on position 2 as disclosed in D4.

The compounds of D6 differ from those presently claimed in the substitution pattern on the quinolinyl ring system.

3) Inventive Step (Art. 33 (1) and (3) PCT) :

D2 is considered as the closest prior art since it discloses structurally close compounds useful for the treatment of diseases wherein VEGFR-3 is involved such as rheumatoid arthritis.

The present compounds differ from those of D2 in that they possess an imidazolyl ring in position 3 of the pyridinone whereas as an amidyl group is disclosed in D2.

Comparative data provided on page 42 show that the replacement of the amidyl group by an imidazolyl ring lead to unexpectedly higher ex vivo inhibition.

The technical problem underlying the present application is the provision of improved compounds useful for the treatment of the diseases mentioned above.

The data present on file show that the problem raised has been solved.

The definition of X in D3 could be read as teaching the equivalency of the heteroaryl group with the amidyl group. A combination of D1 with D3 would however not have lead the unexpected effect shown.

The skilled person wishing to solve the problem raised would not have obviously expected the activity shown.

Re Item VI

Certain documents cited

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2012/059145

D5 WO 2011/061458 A1 (SANOFI AVENTIS [FR]; LASSALLE GILBERT
[FR]; MARTIN VALERIE [FR]; MCCOR) 26 May 2011 (2011-05-26)

The priority claimed is not valid for specific compounds of claim 13 (three last compounds) as well as for the deprotection stage of present claim 14 which have been added at the filing date. D5, P document, could be considered relevant in the european phase only for these parts. The structure of the compounds of D5 is however sufficiently removed from the specific compounds of claim 13. This document does not thus appear prejudicial to the present application.

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille
para asuntos de patentes.

Representation and Power-of- Attorney with notarial
authentication and Apostille for patent matters.

REPRESENTACION Y PODER	REPRESENTATION AND POWER-OF- ATTORNEY
------------------------	---------------------------------------

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
SANOFI
domiciliado (s) en/of
54 rue La Boétie, 75008 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes; en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de patentes con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates; in the order of their appointment, as our representatives for all patent matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con patentes; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets; and in general the civil, penal, and administrative suits relating to patents; actions and suits instituted by us or against us. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 20th January 2012



en/in Paris
por/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

[Signature]
Firma

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, *certifie* authentiquement
la signature de M^{me} **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.
[Signature]
Signature

ID: 216727
208 palabras → 1 pág.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. B. HILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 12 AVR. 2012

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

8. sous n° 24505

9. Sceau : Jean M. KRIEGER

"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"

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en inglés y español por **SANOFI**, domiciliada en 54, rue La Boétie, 75008, Paris, Francia, y otorgado a los Doctores **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ** (tpa 23555), **OSCAR CORREA BARBOSA** (tpa 71027) y **EDNA SARMIENTO CHARRY** (tpa 65794), todos domiciliados en Carrera 4 No. 72 – 35 Bogotá, Colombia.

Dado y firmado en Paris, el 20 de Enero 2012. Firma ilegible de Josiane MERLIER, Directora Administración Patentes.

Certificación de la firma de Josiane MERLIER por el Señor Antoine BAILLY, Notario en Paris. Firma ilegible del Señor Antoine BAILLY.

Sello: BAILLY POMMERY CAURO – Notarios asociados de una SCP – 30, rue de La Boétie – Paris 8°.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. - República Francesa
- El presente documento público
- 2. - ha sido firmado por el Señor BAILLY
- 3. - obrando en calidad de Notario
- 4. - con sello de su Despacho

CERTIFICADO

- 5. - En Paris
 - 6. - El 12 de Abril 2012.
-

7. - Por el Fiscal General ante el Tribunal Superior de Paris
8. - Bajo el número 24506
9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa
10. - Firma ilegible de Jean MARTIN, funcionario del Ministerio Público.

JJT\JJT\ID-216727\WPCL0751

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 114341

Bogotá D.C., Noviembre 12 de 2013 - 17:03:06

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599246734	12/11/2013	16.434.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

****_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-273134- -00000-0000

Fecha: 2013-11-20 16:46:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73

020:00751-841-074-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 12 de 2013 - 17:42:22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 117463
		Bogotá D.C., Noviembre 19 de 2013 - 08:11:08

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	117462	19/11/2013		420.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. CONCEPTO
14	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00
			420.000.00
			<u>\$420.000.00</u>
=====			

SON: **CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-273134- -00000-0000

Fecha: 2013-11-20 16:46:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73

COLO: 00751 - 841 - 074-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

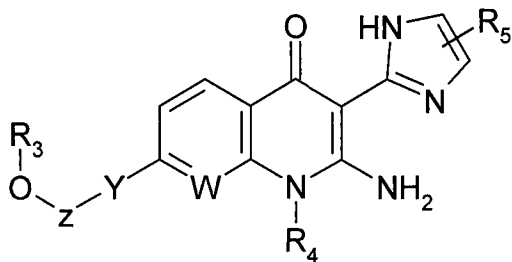
Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 401/004	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 11305624.6	(32) Fecha 2011/05/20	(33) País EP
		(72) Inventor(es) ALAIN BRAUN Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/12/20		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/11/29	
Fecha de presentación de la solicitud: 2012/05/16		N° publicación: WO 2012/159959 A1	
No. de solicitud PCT/EP2012/059145			
(54) Título: DERIVADOS DE 2-AMINO-3-(IMIDAZOL-2-IL)-PIRIDIN-4-ONA, PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y USO TERAPÉUTICO DE LOS MISMOS			

Resumen:

La invención se refiere a los compuestos de la fórmula general

(I)



(I)

Procedimiento de preparación y uso terapéutico.



No. 13-273134- -00000-0000

Fecha: 2013-11-20 16:46:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO I

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐