



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31674 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 401/02; A61K 31/495**
- (43) Date de publication : **01.09.2010**

-
- (21) N° Dépôt : **32509**
- (22) Date de Dépôt : **12.01.2010**
- (30) Données de Priorité : **13.06.2007 FR 0704193**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2008/000794 11.06.2008**
- (71) Demandeur(s) : **SANOFI-AVENTIS, 174, AVENUE DE FRANCE F-75013 PARIS (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **ALAM, Antoine ; BONO, Françoise ; DUCLOS, Olivier ; MC CORT, Gary**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE 7 -ALKYNYL-1,8-NAPHTHYRIDONES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE**
- (57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE DES COMPOSÉS RÉPONDANT À LA FORMULE (I) : DANS LAQUELLE : R1 ET R2 REPRÉSENTENT INDÉPENDAMMENT L'UN DE L'AUTRE.: UN ATOME D'HYDROGÈNE., UN GROUPE ALKYLE EN C1-C7 ÉVENTUELLEMENT SUBSTITUÉ PAR UN OU PLUSIEURS GROUPE ALCOXY, R3 REPRÉSENTE UN GROUPE ALKYLE EN C1-C7; R4 REPRÉSENTE UN ATOME D'HYDROGÈNE, UN GROUPE ALKYLE EN C1-C4; Y REPRÉSENTE UN GROUPE ALCOXY EN C1-C4, UN GROUPE -NRR', -O(CH₂)N-C(O)- NRR' OÙ R ET R' SONT TELS QUE DÉFINIS CI-DESSOUS ET N EST UN NOMBRE ENTIER ÉGAL À 1 OU 2; R' REPRÉSENTE UN GROUPE ALKYLE EN C1-C4; ET R ET R' REPRÉSENTENT INDÉPENDAMMENT L'UN DE L'AUTRE UN ATOME D'HYDROGÈNE, UN GROUPE -CO-ALKYLE EN C1 -C4 OU UN GROUPE -COOR', OÙ R' TEL QUE DÉFINIS CI- DESSUS PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

RESUME

L'invention concerne des composés répondant à la formule (I) : dans laquelle : R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre: un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C7 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alcoxy, R_3 représente un groupe alkyle en C1-C7; R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C4; Y représente un groupe alcoxy en C1-C4, un groupe -NRR', -O(CH₂)_n-C(O)-NRR' où R et R' sont tels que définis ci-dessous et n est un nombre entier égal à 1 ou 2; R' représente un groupe alkyle en C1-C4; et R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe -CO-alkyle en C1 -C4 ou un groupe -COOR', où R' tel que définis ci-dessus Procédé de préparation et application en thérapeutique.

2

WO 2009/007536

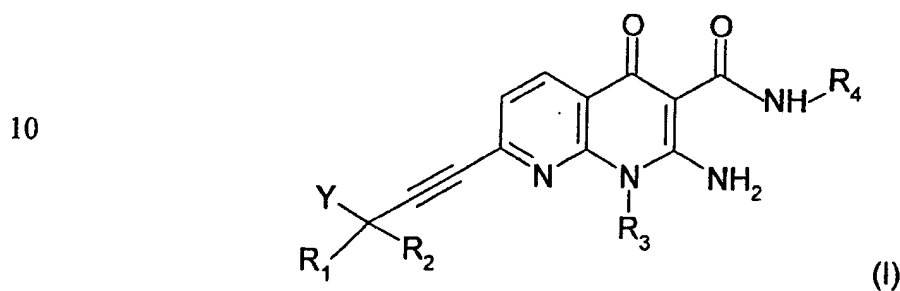
PCT/FR2008/000794

1

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

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

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



15 dans laquelle :

R₁ et R₂ représentent indépendamment l'un de l'autre :

20 . un atome d'hydrogène,

. un groupe alkyle en C1-C7 éventuellement substitué par un ou plusieurs
groupes alcoxy,

25 R₃ représente un groupe alkyle en C1-C7 ;

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

Y représente un groupe alcoxy en C1-C4, un groupe -NRR', -O(CH₂)_n-C(O)-
NRR' où R et R' sont tels que définis ci-dessous et n est un nombre entier égal à 1 ou
30 2 ;

R'' représente un groupe alkyle en C1-C4 ; et

35 R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène,
un groupe -CO-alkyle en C1 -C4 ou un groupe -COOR'', où R'' tel que définis ci-
dessus.

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

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

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

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

- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 7 atomes de carbone (avantageusement, de 1 à 4 atomes de carbone). A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, iso-
25 butyle, tertio-butyle, pentyle, hexyle, heptyle, etc ;
- un groupe alcoxy : un groupe -O-alkyle, où le groupe alkyle est tel que défini ci-dessus ;
- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode.

30 Parmi les composés objet de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels Y représente un groupe alcoxy en C1-C4.

Parmi les composés objet de l'invention, on peut citer un deuxième sous-groupe de composés pour lesquels Y représente un groupe -NRR', où R et R' sont
35 tels que définis ci-dessous.

Parmi les composés objet de l'invention, on peut citer un troisième sous-groupe de composés pour lesquels Y représente $-O(CH_2)_n-C(O)-NRR'$ où R et R' sont tels que définis ci-dessous et n est un nombre entier égal à 1 ou 2.

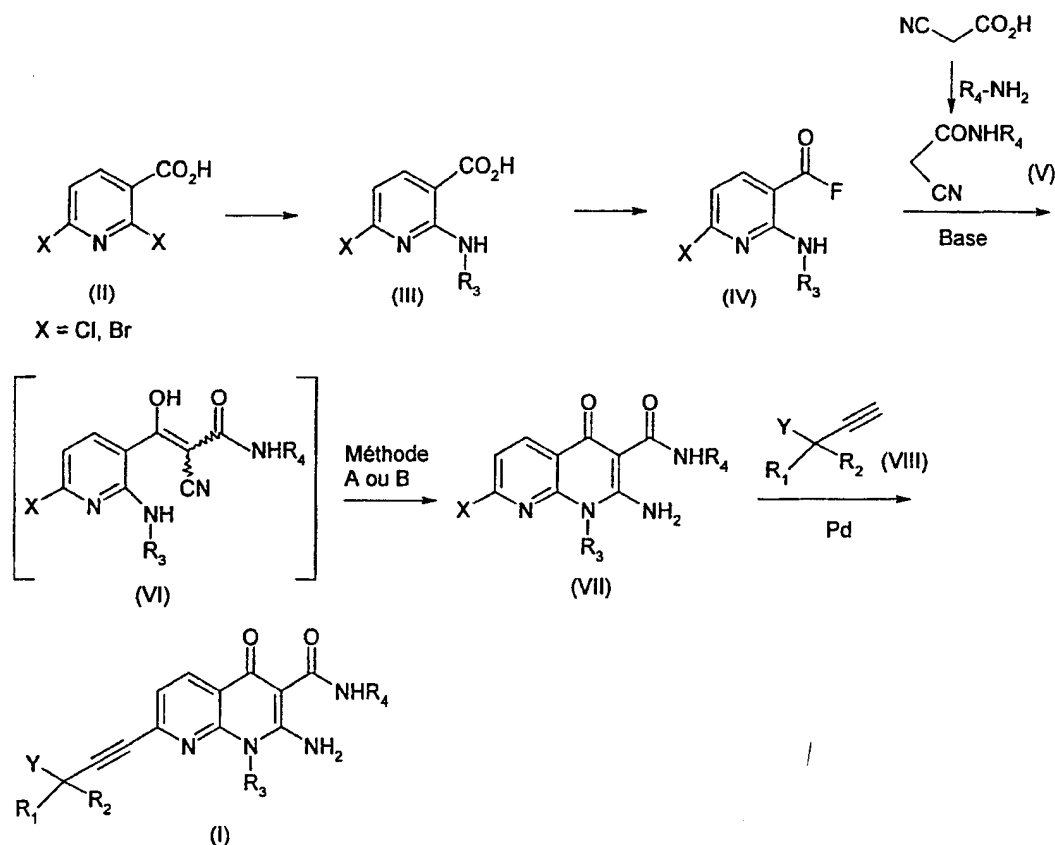
5

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

- méthyl {3-[7-amino-8-éthyl-6-(méthylcarbamoyle)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-2-yl]prop-2-yn-1-yl}carbamate
- 10 ▪ chlorhydrate de 2-amino-7-(3-amino-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
 - (\pm)-2-amino-7-(3,4-diméthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
 - 2-amino-7-[3-(2-amino-2-oxoéthoxy)-3-méthylbut-1-yn-1-yl]-1-éthyl-N-
 - 15 méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
 - 2-amino-1-éthyl-7-(3-méthoxyprop-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

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

Figure 1



Selon la figure 1, un acide 2,6-dihalogénonicotinique de formule (II) où les
 5 groupes X représentent des atomes d'halogène (de préférence le chlore, ou le
 brome), et qui est soit commercial, soit préparé selon les méthodes connues de
 l'Homme de l'art, est monosubstitué à la position 2 par une amine de formule R_3-NH_2
 (où R_3 est tel que défini précédemment en rapport avec les composés de formule (I)
 objets de l'invention), à une température comprise entre 20°C et 150°C, dans un
 10 solvant protique tel qu'un alcool ou l'eau et, éventuellement en tube scellé. On obtient
 un dérivé 2-aminonicotinique de formule (III), que l'on transforme en fluorure d'acide
 de formule (IV) par action du fluorure cyanuryle à température ambiante, en présence
 d'une base telle que la triéthylamine ou la pyridine et dans un solvant inerte tel que le
 dichlorométhane, comme décrit par G. OLAH et coll. dans *Synthesis* (1973), 487, ou
 15 par d'autres méthodes connues de l'Homme de l'art, telles que celles décrites par
 MUKAIYAMA et TANAKA dans *Chem. Lett.* (1976), 303 ou par ISHIKAWA et SASAKI
 dans *Chem. Lett.* (1976), 1407. Les fluorures d'acyles de formule (IV), très réactifs
 mais stables, sont mis ensuite en réaction avec un cyanoacétamide N-substitué de

formule (V) en présence d'une base forte telle que l'hydrure de sodium dans un solvant polaire aprotique tel que le diméthylformamide.

Lorsque l'on emploie deux équivalents d'hydrure de sodium à l'étape de condensation du dérivé (IV) avec un dérivé (V), puis on introduit un troisième
5 équivalent de NaH après une agitation d'entre 10 et 16 heures à température ambiante, le composé (VI) déprotonné formé se cyclise *in situ* à cette même température avec de bons rendements pour fournir directement l'amino-pyridino[2,3-b]pyridone de formule (VII) (méthode B).

Les N-alkylcyanoacétamides de formule (V) sont préparés en faisant réagir
10 l'acide cyanoacétique avec un chloroformiate d'alkyle (tel qu'éthyle ou isobutyle) en présence d'une base telle que la triéthylamine, à une température inférieure ou égale à 0°C, puis on fait réagir l'intermédiaire anhydride mixte formé avec un excès d'amine de formule R_4-NH_2 (où R_4 est tel que défini précédemment en rapport avec les composés de formule (I) objets de l'invention).

15 Pour l'obtention d'une pyridino[2,3-b]pyridinone de formule (I), objet de la présente invention, l'intermédiaire halogéné de formule (VII) est couplé selon les méthodes connues de l'Homme de l'art avec un dérivé approprié d'alcool propargylique $R_1R_2CH(Y)CCH$ de formule (VIII) où R_1 , R_2 et Y sont tels que définis pour le composés de formule (I). Par exemple, l'intermédiaire (VII) est engagé dans
20 une réaction de couplage de Sonogashira avec l'alcyne approprié de formule (VIII) en présence de $PdCl_2(PPh_3)_2$, d'iodure de cuivre de triéthylamine et de diméthylformamide, à une température comprise entre 80°C et 120°C. Cette réaction peut être réalisée dans un tube scellé et sous micro-ondes.

25 Si nécessaire au cours des étapes réactionnelles présentées dans le schéma 1, certaines fonctions réactives situées sur les groupes Y , R_1 , R_2 et R_3 peuvent être protégées temporairement par des groupements protecteurs connus de l'Homme de l'art et tels que décrits dans « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

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

35

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

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

10

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

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

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

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

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

30

1.3 : N-méthylcyanoacétamide

A une solution refroidie à -30°C de 10,0 g (116,38 mmoles) d'acide cyanoacétique à 99 % et 16,3 ml (116,9 mmoles) de triéthylamine dans 100 ml de THF anhydre, on ajoute goutte à goutte 12,28 ml (128,44 mmoles) de chloroformate
35 d'éthyle puis on agite à -30°C pendant 1 heure et demie. On additionne ensuite goutte

7

à goutte 300 ml de méthanol saturé en méthylamine gazeuse puis on agite à température ambiante pendant une nuit. On évapore les solvants sous pression réduite et on purifie le produit par filtration sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol (95:5). On obtient 10,0 g de produit sous forme d'un solide beige. Point de fusion = 99°C. Rendement = 87 %

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

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

A une solution refroidie à 0-5°C de 9,80 g (100 mmoles) de N-méthylcyanoacétamide dans 100 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute par petites quantités 3,98 g (100 mmoles) d'hydrure de sodium à 60 % dans de l'huile minérale. Après la fin du dégagement d'hydrogène, on agite le mélange pendant 10 minutes à température ambiante, puis on le refroidit à nouveau à 0-5°C. On additionne alors une solution de 10,09 g (49,8 mmoles) de fluorure d'acide 2-(aminoéthyl)-6-chloronicotinique dans 60 ml de diméthylformamide et on agite le milieu à température ambiante pendant une nuit. On additionne 2,85 ml (49,8 mmoles) d'acide acétique et on évapore les volatiles sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'eau et le produit est extrait deux fois avec un mélange dichlorométhane : méthanol (95:5) puis une fois avec un mélange acétate d'éthyle : THF (2:1). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄ puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. On obtient 19,0 g de produit utilisé tel quel dans l'étape suivante.

25

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

On chauffe pendant 48 heures à 110°C une solution de 19,0 g du produit brut obtenu à l'issue de l'étape 7.4 (49,8 mmoles) dans 600 ml de n-butanol. On évapore le solvant sous pression réduite et on triture le solide obtenu dans du méthanol. Le solide est ensuite essoré et séché à l'étuve. On obtient 7,9 g du produit attendu sous forme de solide jaune pâle. Point de fusion : 283-286°C. Rendement = 57 %.

35

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



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

A une solution refroidie à 0-5 °C de 0,483 g (4,93 mmoles) de N-méthylcyanoacétamide dans 7 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute par petites quantités
5 0,394 g (9,95 mmoles) d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile minérale. On poursuit l'agitation à cette température pendant dix minutes puis on additionne une solution de 1,0 g (4,93 mmoles) de fluorure d'acide 2-(aminoéthyl)-6-chloronicotinique dans 5 ml de diméthylformamide. On agite le milieu pendant 1 nuit à température ambiante puis on rajoute par petites quantités 0,197 g (4,93 mmoles) d'hydrure de sodium à 60 %.
10 On poursuit l'agitation à cette température pendant 10 minutes puis on additionne 0,56 ml (9,78 mmoles) d'acide acétique. On ajoute ensuite 60 ml d'eau et on essore le solide que l'on rince à l'eau puis on le sèche à l'étuve. On obtient 1,30 g du produit attendu. Point de fusion : 283-284°C. MH^+ = 281. Rendement = 94 %.

RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,75 (s, < 1H, très élargi);
15 11,00 (q, 1H, élargi); 8,45 (d, 1H); 8,10 (s, 1H élargi); 7,40 (d, 1H); 4,40 (q, 2H); 2,80 (d, 3H); 1,25 (t, 3H).

1.7 : Préparation du (\pm)-3,4-diméthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl

Dans un tricol sous argon, on coule 1400 ml (0,7 mole) d'une solution
20 commerciale de chlorure (ou bromure) d'éthynyl magnésium 0,5 M dans le tétrahydrofurane. On refroidit à 2°C avec un bain de glace et on ajoute lentement la solution de 30 g (0,327 mole) de méthoxyacétone dans 600 ml de tétrahydrofurane (exothermique). On agite pendant 1 heure à 2 °C puis on verse sur un mélange glace/NH₄Cl_{aq} saturée. On extrait à l'éther puis les phases organiques sont réunies,
25 séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide limité. On obtient finalement le (\pm)-1-méthoxy-2-méthyl-3-butyn-2-ol sous forme d'une huile marron de 38 g (rendement brut quantitatif) qui est utilisée sans purification ultérieure dans l'étape suivante.

A une solution de 2 g de (\pm)-1-méthoxy-2-méthyl-3-butyn-2-ol (17,52 mmoles)
30 dans 6 ml de tétrahydrofurane refroidie avec un bain de glace, on ajoute 17,5 ml de la solution de tert-butylate de potassium 1,0 M dans le tétrahydrofurane (Aldrich ; 17,52 mmoles). On agite 30 minutes à température ambiante puis on ajoute 0,55 ml d'iodure de méthyle (35,04 mmoles). On agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 3 heures puis on dilue à l'éther et à l'eau. Après décantation, la phase
35 organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous

vide limité. On obtient 2,4 g du produit attendu sous forme d'une huile jaune contenant de l'éther et du tétrahydrofurane résiduels. Le (±)-3,4-diméthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl obtenu est engagé dans l'étape suivante sans purification ultérieure.

5

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

Dans un tube pour micro-ondes de 80 ml, on place une suspension de 1,5 g (5,34 mmoles) de 2-amino-7-chloro-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carboxamide dans 30 ml d'un mélange DMF/Et₃N (V/V ; 2/1). On fait barboter de l'argon dans cette suspension pendant 10 minutes puis on ajoute successivement 1,37 g de (±)-3,4-diméthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl (10,69 mmoles), 0,101 g de CuI (0,53 mmole) et 0,187 g de bis(triphénylphosphine) palladium(II)dichloride (0,27 mmole).

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

20 Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (dépôt solide; élution avec un gradient dichlorométhane : méthanol, 100 : 0 à 98 : 2). On obtient 1,37 g du produit attendu sous forme de poudre gris pâle.

Point de fusion = 185-187°C. MH⁺ = 373. Rendement = 69 %.

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

30 ▪ **Exemple 2 : méthyl {3-[7-amino-8-éthyl-6-(méthylcarbamoyl)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-2-yl]-prop-2-yn-1-yl}carbamate** (composé n°2)

2.1 : méthyl (prop-2-yn-1-yl)carbamate

35 Une solution de 1,3 ml de propargylamine (18,95 mmoles, Aldrich) dans 19 ml de dioxane est refroidie à 0°C puis on ajoute 19 ml d'une solution aqueuse saturée

10

en NaHCO₃. On agite 30 minutes à 0°C puis on additionne 1,83 ml de chloroformate de méthyle (23,68 mmoles). On agite le mélange réactionnel pendant la nuit en laissant remonter progressivement la température à l'ambiante. On extrait 4 fois à l'éther puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, 5 filtrées et concentrées sous vide. On obtient 1,93 g du produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 90%) que l'on utilise sans purification ultérieure.

2.2 : méthyl {3-[7-amino-8-éthyl-6-(méthylcarbamoyl)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-2-yl]-prop-2-yn-1-yl}carbamate

10 Dans un tube pour micro-ondes de 10 ml, on place une suspension de 0,8 g (2,85 mmoles) de 2-amino-7-chloro-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carboxamide dans 22 ml d'un mélange DMF/Et₃N (V/V ; 2.2/1). On fait barboter de l'argon dans cette suspension pendant 10 minutes puis on ajoute successivement 0,98 g de méthyl (prop-2-yn-1-yl)carbamate (8,66 mmoles), 0,076 g 15 de CuI (0,40 mmole) et 0,139 g de bis(triphénylphosphine) palladium(II)dichloride (0,20 mmole).

On place le tube scellé dans le four à micro-ondes (appareil CEM, modèle Discover) et le mélange est chauffé sous pression à 90°C pendant 15 minutes (P = 50 W). Après retour à l'ambiante, on évapore à sec puis on reprend avec de l'acétate 20 d'éthyle. La phase organique est lavée successivement avec NaHCO_{3aq} puis NaCl_{aq} saturées. On sépare l'insoluble que l'on triture ensuite dans du méthanol, du tétrahydrofurane et de l'éther. On obtient 0,284 g d'un solide que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice (dépôt solide après solubilisation dans un mélange tétrahydrofurane/méthanol puis élution avec un gradient dichlorométhane : 25 méthanol, 100 : 0 à 98 : 2). On obtient 0,095 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion = 255 °C. MH⁺ = 357. Rendement = 9.3 %.

RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,70 (s, < 1H, très élargi); 11,00 (q, 1H, élargi); 8,40 (d, 1H); 8,00 (s, 1H élargi); 7,75 (t, 1H, élargi,); 7,40 (d, 1H); 4,40 30 (q, 2H); 4,10 (d, 2H); 3,55 (s, 3H); 2,80 (d, 3H); 1,20 (t, 3H).

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

35 Dans un tube pour micro-ondes de 10 ml, on place une suspension de 0,84 g (3,0

mmoles) de 2-amino-7-chloro-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carboxamide dans 20 mL d'un mélange DMF/ Et₃N (V/V ; 7/3). On fait barboter de l'argon dans cette suspension pendant 10 minutes puis on ajoute successivement 0,50 g de 2-méthylbut-3-yn-2-amine (6,0 mmoles), 0,089 g de CuI (0,47 mmole) et
5 0,149 g de bis(triphénylphosphine) palladium(II)dichloride (0,21 mmole).

On place le tube scellé dans le four à micro-ondes (appareil CEM, modèle Discover) et le mélange est chauffé sous pression à 90°C pendant 15 minutes (P = 50 W) puis 25 minutes à 100°C. Après retour à l'ambiante, on évapore à sec puis on reprend avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement
10 avec NaHCO_{3aq} puis NaCl_{aq} saturées, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (élution avec un gradient dichlorométhane : méthanol, 100 : 0 à 97 : 3). On obtient 0,151 g (0,46 mmole) du produit attendu que l'on met en solution dans 3 ml d'acétate d'éthyle puis on ajoute 0,13 ml (0,52 mmole) d'une solution de dioxane
15 chlorhydrique 4N. Après filtration et séchage à l'étuve sous vide, on obtient 0,134 mg de produit attendu sous forme d'un solide jaune.

Point de fusion = 293 °C. MH⁺ = 310. Rendement = 12 %.

RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11.75 (s, < 1H, très élargi), 11.00 (q, 1H, élargi), 8.40 (d, 1H), 8.10 (s, < 1H, élargi), 7.45 (d, 1H), 4.40 (q, 2H), 3.50 (dd,
20 2H), 3.35 (s, 6H), 2.85 (d, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.20 (t, 3H).

Exemple 4 : 2-amino-7-[3-(2-amino-2-oxoéthoxy)-3-méthylbut-1-yn-1-yl]-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (composé n°6)

4.1 : [(1,1-diméthylprop-2-yn-1-yl)oxy]acétate d'éthyle

25 Une solution de 0,87 g (10,32 mmoles) de 2-méthylbut-3-yn-2-ol dans 20 ml de THF anhydre est refroidie à 0-5°C avec un bain de glace puis on ajoute 10,32 ml (10,32 mmoles) de t-butylate de potassium 1,0 M dans le THF (Aldrich). On agite 10 minutes à froid puis on ajoute 1,89 g (11,35 mmoles) de bromoacétate d'éthyle. On agite le mélange réactionnel pendant 45 minutes à température ambiante puis on
30 ajoute HCl_{aq} 0,1N et de l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient 1,45 g du produit attendu sous forme d'une huile jaune que l'on utilise sans purification ultérieure.

Rendement = 83 %.

35 4.2 : ({3-[7-amino-8-éthyl-6-(méthylcarbamoyl)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-

2-yl]-1,1-diméthylprop-2-yn-1-yl}oxy)acétate d'éthyle

On place 1,15 g (4,10 mmoles) de 2-amino-7-chloro-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carboxamide et 1,39 g (8,19 mmoles) de [(1,1-diméthylprop-2-yn-1-yl)oxy]acétate d'éthyle dans un mélange de 10 ml de diméthylformamide et 10 ml de triéthylamine. On fait barboter de l'argon pendant 15 minutes dans le mélange réactionnel puis on ajoute successivement 0,031 g (0,16 mmole) de CuI et 0,144 g (0,20 mmole) de bis(triphénylphosphine) palladium(II)dichloride Le mélange réactionnel est chauffé pendant 15 heures à 90 °C. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur un mélange eau/glace. Après décantation, la gomme noire obtenue est solubilisée dans l'acétate d'éthyle puis lavée à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient 1,4 g d'une huile marron que l'on purifie par chromatographie sur silice (élution avec un gradient cyclohexane/acétate d'éthyle, 30 : 70 à 20 : 80) pour donner 0,72 g de produit attendu sous forme d'un solide jaune.

Rendement = 41 %.

4.3 : 2-amino-7-[3-(2-amino-2-oxoéthoxy)-3-méthylbut-1-yn-1-yl]-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide

Dans un tube scellé de 50 ml, on place 0,30 g (0,72 mmole) de ({3-[7-amino-8-éthyl-6-(méthylcarbamoyle)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-naphthyridin-2-yl]-1,1-diméthylprop-2-yn-1-yl}oxy)acétate d'éthyle dans 30 ml de méthanol. On refroidit la solution avec un bain de glace et on fait barboter de l'ammoniaque gazeux jusqu'à saturation. On chauffe pendant 8 heures 80°C puis on évapore à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (dépôt solide après solubilisation dans un mélange tétrahydrofurane/méthanol puis élution avec un gradient dichlorométhane/méthanol, 100 : 0 à 95 : 5) pour donner 0,18 g de produit attendu sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion = 204°C. MH⁺ = 386. Rendement = 64 %.

RMN 1H (DMSO-d₆, 400MHz, δ en ppm) : δ 11,85 (s, < 1H, très élargi); 11,00 (q, 1H, élargi); 8,45 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,20 (d, < 2H, élargi), 4,40 (q, 2H), 3,95 (s, 2H); 2,80 (d, 3H); 1,60 (s, 6H), 1,20 (t, 3H).

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

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

. Méthode A :

Colonne : Gemini, 50x3 mm, 3 μ m

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

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

15 Détection : 220 nM

Ionisation : ESI+

. Méthode B :

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

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

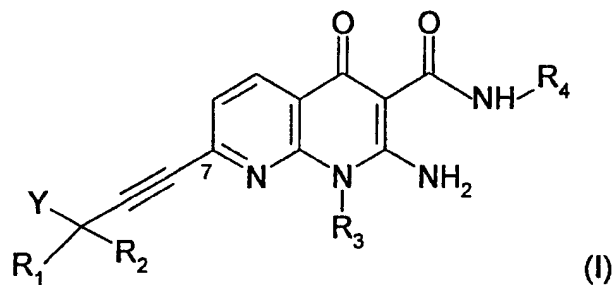
20 Gradient : 100/0 (0 min) to 0/100 (13 min) to 0/100 (16 min)

Détection : 220 nM

Ionisation : ESI+

- 25 - dans la colonne chiralité, « / » représente un composé achiral et (±) représente un composé sous forme de mélange racémique.

Tableau



| N° | R1 | R2 | R3 | R4 | Y | Sel | CL/SM | PF | Chiralité |
|----|----|----|----|----|-----------------|-----|------------------|----------|-----------|
| 1 | Me | | Et | Me | OMe | - | B 6.16 373 | 185-187 | (±) |
| 2 | H | H | Et | Me | | - | B 3.48 358 | 250 / | / |
| 3 | H | H | Et | Me | | - | C 4.94 342 | 239 | / |
| 4 | Me | Me | Et | Me | NH ₂ | HCl | B 4.08 327 | 293 | / |
| 5 | H | H | Et | Me | OMe | - | C 6.8 315 | 233 | / |
| 6 | Me | Me | Et | Me | | - | B 3.83 386 | 204 | / |

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

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

5 L'activité enzymatique de VEGFR-3 est évaluée sur un test ELISA par mesure de l'intensité de phosphorylation du substrat poly Glu-Tyr. L'effet des produits est quantifié par la concentration qui diminue l'activité totale de l'enzyme de 50% (IC50). Pour la détermination des IC50, le produit est dilué dans du DMSO avec une gamme de concentration qui s'étale de 3 à 1000 nM. La veille de la manipulation, 125µl du
10 substrat poly Glu-Tyr (250 µg/ml en PBS 1x sans Ca²⁺ ni Mg²⁺ ni sodium bicarbonate), sont déposés dans chaque puit d'une plaque ELISA (par exemple une plaque ELISA du kit SIGMA Protein Tyrosine Kinase Assay, Ref. PTK-101). La plaque est ensuite recouverte par un adhésif et incubée une nuit à 37°C. Le lendemain, les puits sont vidés par retournement, lavés par ajout de 300 µl de solution tampon (PBS + 0,05%
15 Tween 20) et séchés par une nouvelle incubation de la plaque pendant 2 h à 37°C. Un mélange réactionnel de 90 µl est déposé sur chaque puits. Ce mélange contient le tampon kinase 1X additionné de 30µM d'ATP et de l'inhibiteur à la concentration souhaitée. Ensuite, 20 µl de VEGFR-3-TK (Cell signaling, Ref. 7790), préalablement diluée dans le tampon kinase sans ATP, seront additionnés (à l'exception des puits
20 contrôle négatif où 20 µl de tampon sans enzyme seront rajoutés). Les plaques sont ensuite incubées sous agitation douce à température ambiante pendant 30 min. Après 3 rinçages avec la solution tampon (300µl / puits par lavage), 100 µl d'anticorps anti-Phospho tyrosine-HRP (1 / 30 000). Sont ajoutés à chaque puits et de nouveau les plaques sont incubées pendant 30 min à température ambiante sous
25 agitation douce. Après 3 lavages en solution tampon (300µl / puits par lavage), la phosphorylation du substrat est révélée par l'addition de 100 µl par puits de substrat OPD, 1 pastille OPD et 1 pastille urée dans 20 ml d'eau (préparation extemporanée et à l'abri de la lumière). Après incubation de 7 minutes à température ambiante et à l'abri de la lumière la réaction est arrêtée par ajout de 100 µl H₂SO₄ à 1,25 M (2,5N)
30 par puit et l'absorbance est lue à 492 nm. L'activité totale est évaluée par la différence de densité optique obtenue sur des échantillons incubés en présence (stimulé) et en absence (non-stimulé) de VEGFR-3.

Les composés conformes à l'invention présentent des CI50 inférieures à 10 µM, pour la plupart inférieures à 1 µM. A titre d'exemples, les composés n°4 et 5
35 du tableau présentent des CI50 de 451 nM et 343 nM, respectivement.

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

5

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

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

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

- les agents alkylants,
- les agents intercalants,
- les agents antimicrotubules,
- 20 • les agents antimitotiques,
- les agents antimétabolites,
- les agents anti-prolifératifs,
- les agents antibiotiques,
- les agents immunomodulateurs,
- 25 • les agents anti-inflammatoires,
- les inhibiteurs de kinases,
- les agents anti-angiogéniques,
- les agents antivasculaires,
- les hormones oestrogéniques et androgéniques,
- 30 et les prodrogues des agents ou dérivés mentionnés ci-dessus.

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

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

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

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

- des cancers et de leurs métastases, tels que : glioblastomes, myélomes multiples, syndromes myélodysplasiques, sarcomes de Kaposi, tumeurs solides, lymphomes, mélanomes, cancers du sein, cancers colorectaux, cancers des
15 poumons, y compris les cancers non à petites cellules, cancers du pancréas, cancers de la prostate, cancers rénaux, cancers de la tête et du cou, cancer du foie, cancers des ovaires, cancers de l'appareil respiratoire et thoracique, angiogénèses tumorales, autres tumeurs exprimant VEGFR-3 ou impliquant un processus d'angiogenèse ou de lymphangiogenèse

- des maladies prolifératives non oncologiques et des angiogénèses
20 pathologiques liées au VEGFR-3, telles que : arthroses, resténoses, psoriasis, hémangiomes, glaucomes, glomérulonéphrites, néphropathies diabétiques, néphroscléroses, syndromes microangiopathiques thrombotiques, cirrhoses du foie, athéroscléroses, rejets de greffe d'organe, des maladies de l'œil impliquant un processus d'angiogénèse ou de lymphangiogénèse telles que la rétinopathie
25 diabétique ou la dégénérescence maculaire,

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

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

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

un hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

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

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

15

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

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

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

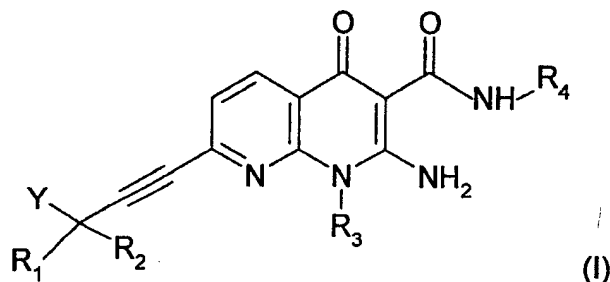
La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend

l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.



REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I)



5

dans laquelle :

R₁ et R₂ représentent indépendamment l'un de l'autre:

10

. un atome d'hydrogène,

. un groupe alkyle en C1-C7 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alcoxy,

15

R₃ représente un groupe alkyle en C1-C7 ;

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

20

Y représente un groupe alcoxy en C1-C4, un groupe -NRR', -O(CH₂)_n-C(O)-NRR' où R et R' sont tels que définis ci-dessous et n est un nombre entier égal à 1 ou 2 ;

R'' représente un groupe alkyle en C1-C4 ; et

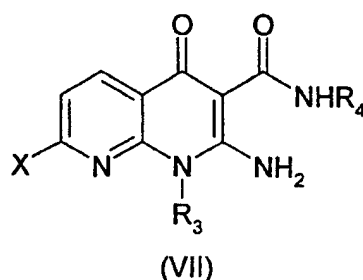
25

R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe -CO-alkyle en C1 -C4 ou un groupe -COOR'', où R'' tel que définis ci-dessus,

30

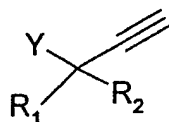
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'un énantiomère ou un diastéréoisomère y compris leur mélange.

2. Composés selon la revendication 1, pour lesquels pour lesquels Y représente un groupe alcoxy en C1-C4,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'un énantiomère ou un
5 diastéréoisomère y compris leur mélange.
3. Composés selon la revendication 1, pour lesquels pour lesquels Y représente un groupe -NRR', où R et R' sont tels que dans la revendication 1,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'un énantiomère ou un
10 diastéréoisomère y compris leur mélange.
4. Composés selon la revendication 1, pour lesquels pour lesquels Y représente un groupe -O(CH₂)_n-C(O)-NRR', où R et R' sont tels que dans la revendication 1 et n est un nombre entier égal à 1 ou 2,
15 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'un énantiomère ou un diastéréoisomère y compris leur mélange.
5. Composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
- méthyl {3-[7-amino-8-éthyl-6-(méthylcarbamoyl)-5-oxo-5,8-dihydro-1,8-
20 naphthyridin-2-yl]prop-2-yn-1-yl}carbamate
 - chlorhydrate de 2-amino-7-(3-amino-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
 - (±)-2-amino-7-(3,4-diméthoxy-3-méthylbut-1-yn-1-yl)-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
 - 25 ▪ 2-amino-7-[3-(2-amino-2-oxoéthoxy)-3-méthylbut-1-yn-1-yl]-1-éthyl-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide
 - 2-amino-1-éthyl-7-(3-méthoxyprop-1-yn-1-yl)-N-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamide.
- 30 6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (VII)



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

5



10

dans laquelle Y, R₁ et R₂ sont tels que définis dans l'une des revendications précédentes

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

8. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, ou encore un énantiomère, un diastéréoisomère ou leur mélange de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

9. Association d'au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 avec au moins un agent de chimiothérapie choisi parmi :

- les agents alkylants,
- les agents intercalants,
- les agents antimicrotubules,
- les agents antimitotiques,
- les agents antimétabolites,
- les agents anti-prolifératifs,
- les agents antibiotiques,
- les agents immunomodulateurs,
- les agents anti-inflammatoires,
- les inhibiteurs de kinases,

- les agents anti-angiogéniques,
 - les agents antivasculaires,
 - les hormones oestrogéniques et androgéniques.
- 5 10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de toute maladie dans laquelle le VEGFR-3 est impliqué.
11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 10 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des cancers et de leurs métastases.
12. Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 11 pour la 15 préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des glioblastomes, myélomes multiples, syndromes myélodysplasiques, sarcomes de Kaposi, angiosarcomes cutanés, tumeurs solides, lymphomes, mélanomes, cancers du sein, cancers colorectaux, cancers des poumons, y compris les cancers non à petites cellules, cancers du pancréas, cancers de la prostate, cancers rénaux, 20 cancers de la tête et du cou, cancer du foie, cancers des ovaires, cancers de l'appareil respiratoire et thoracique, autres tumeurs exprimant VEGFR-3 ou impliquant un processus d'angiogénèse ou de lymphangiogénèse.
13. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention 25 des maladies prolifératives non oncologiques et des angiogénèses pathologiques liées au VEGFR-3.
14. Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 13 pour la 30 préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des telles que : arthroses, resténoses, psoriasis, hémangiomes, lymphangiomes, glaucomes, glomérulonéphrites, néphropathies diabétiques, néphroscléroses, syndromes microangiopathiques thrombotiques, cirrhoses du foie, athéroscléroses, rejets de greffe d'organe, des maladies de l'œil impliquant un processus d'angiogénèse ou de lymphangiogénèse,

15. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention de l'inflammation chronique ou non, de l'infection par les microorganismes et des maladies auto-immunes, telle que la polyarthrite rhumatoïde.

5

16. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention de maladies rares telles que la lymphangiomeiomyomatose.

2