



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 857**

51 Int. Cl.:
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07717861 .4**
96 Fecha de presentación : **12.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2018165**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2009**

54 Título: **Compuestos dímeros agonistas de los receptores de los FGF.**

30 Prioridad: **13.01.2006 FR 06 00317**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.09.2011

73 Titular/es: **SANOFI**
174, avenue de France
75013 Paris, FR

72 Inventor/es: **Bono, Françoise;**
Guillo, Nathalie;
Maffrand, Jean-Pierre;
Fons, Pierre;
Olsen, Jacob-Alsboek y
Anne-Archard, Gilles

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 364 857 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos dímeros agonistas de los receptores de los FGF

5 La presente invención tiene por objeto compuestos nuevos heterocíclicos inductores de la dimerización de los receptores de los Factores de Crecimiento de los Fibroblastos (o FGFR), su proceso de preparación y sus aplicaciones en terapéutica. La presente invención tiene principalmente por objeto compuestos nuevos con estructura dimérica como agonistas de los FGFR.

10 La angiogénesis es un proceso de generación de nuevos vasos capilares. Durante la obstrucción de un vaso sanguíneo, la angiogénesis, asociada a una dilatación de los capilares (arteriogénesis) mejora la revascularización de la zona obstruida. Se ha mostrado *in vitro* e *in vivo* que varios factores de crecimiento (tales como los Factores de Crecimiento de los Fibroblastos o FGF) estimulan este proceso.

Los FGF son una familia de polipéptidos sintetizados por un gran número de células durante el desarrollo embrionario y por células de los tejidos adultos en diversas condiciones patológicas.

15 El FGF2 (o b-FGF) es el primero y mejor caracterizado de estos factores de crecimiento. El FGF2 es una proteína de 18kD que induce la proliferación, la migración y la producción de proteasas por las células endoteliales en cultivo y la neovascularización *in vivo*. El FGF2 interacciona con las células endoteliales por medio de dos clases de receptores, los receptores de alta afinidad con actividad tirosina quinasa (FGFR) y los receptores de baja afinidad de tipo heparán sulfato proteoglicano (HSPG) situados en la superficie de las células y en las matrices extracelulares. Así, el FGF2 y sus receptores representan dianas muy pertinentes para las terapias que pretenden activar o inhibir los procesos de angiogénesis.

20 Debido a ello, antagonistas potentes de la unión de los FGF a sus receptores con actividad tirosina quinasa (FGFR) tales como los derivados de indolizina se describen en la solicitudes de patente internacionales WO2003084956 y WO2005028476, y los derivados de imidazo[1,5-a]piridina en la solicitud de patente internacional WO2006097625.

25 Por otro lado, se sabe que los receptores de la superficie celular con actividad tirosina quinasa transmiten la información a través de la membrana plasmática principalmente por mecanismos de dimerización de los dominios extracelulares de estos receptores. Los ligandos conocidos capaces de activar estos mecanismos de dimerización son típicamente compuestos naturales como los FGF, PDGF (Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas), VEGF (Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular), EPO (Eritropoyetina), G-CSF (Factor Estimulante de la Colonia de Granulocitos) o TPO (Trombopoyetina), citoquinas o insulina.

30 Una vez dimerizados, algunos de estos receptores provocan una cascada de señales que llevan a través de la proliferación y la migración celular a la formación de vasos nuevos y, por lo tanto, a una activación de la angiogénesis.

35 B. Seed (Chemistry and Biology, Noviembre, 1994, 1, 125-129) plantea el principio general de que será posible construir agonistas de los receptores celulares por dimerización de compuestos naturales o ligeramente modificados que tienen una acción antagonista de estos mismos receptores celulares. Estas preconizaciones conceptuales no son sostenidas ni ilustradas por ninguna molécula específica principalmente moléculas de síntesis de bajo peso molecular. Artículos tales como S A. Qureshi (PNAS, 1999, vol 96, no 21, 12156-12161), B E. Welm (The Journal of cell biology, 2002, vol 157, 4, 703-714), K. Koide (J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 398-408) describen compuestos no peptídicos o inductores químicos de dimerización (CID), compuestos que actúan sobre receptores químicos y no sobre receptores endógenos. Estos autores no presentan resultados que muestran que un CID permite la activación de la vía de señalización de un receptor endógeno.

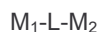
40 Por otra parte, Ariad (WO96/13613, WO97/31898 y WO97/31899) ha desarrollado dímeros de derivados de la Rapamicina que son capaces de multimerizar las proteínas químicas de FKBP (proteína de unión FK506) que contienen dominios derivados de inmunofilinas.

45 La solicitante ha encontrado ahora moléculas nuevas de síntesis capaces de activar la neo-formación de vasos sanguíneos (o angiogénesis) induciendo la dimerización de los receptores FGF.

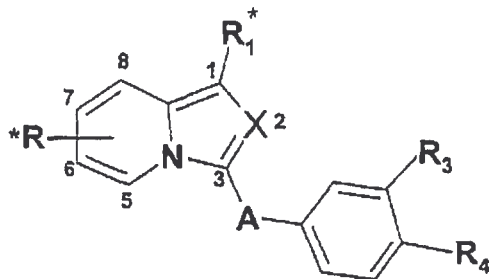
La invención tiene por objeto proponer compuestos nuevos con estructura dimérica agonistas de los receptores FGF.

Estos compuestos producen una dimerización de los receptores FGF que provoca su activación y al final una activación de la angiogénesis.

50 La presente invención tiene por objeto compuestos agonistas de los receptores FGF que responden a la fórmula general:



en la que M_1 o M_2 idénticos o diferentes representan cada uno independientemente el uno del otro una unidad monómera M y L representa un grupo de unión que une M_1 y M_2 de manera covalente, respondiendo dicha unidad monómera a la fórmula general M siguiente:



5

en la que,

X representa N o $C-R_2^*$,

A representa un radical $-CO-$,

10 * indica el sitio de unión entre L y la unidad monómera M_1 por una parte y la unidad monómera M_2 por otra parte; estando situado dicho sitio de unión de cada unidad monómera M_1 o M_2 en uno de los sustituyentes R , R_1 o R_2 ;

R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxilo o un radical de fórmula:

- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$
- 15 • $-O-Alk$
- $-O-Alk-CO_2R_6$
- $-O-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-O-Alk-NR_6R_7$
- $-O-Alk-Ph$
- 20 • NR_6R_7
- $-NH-SO_2-Alk$
- $-NH-CO-Alk$, o
- $-NH-CO_2-Alk$
- en los que:
 - 25 ○ R_5 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;
 - R_6 y R_7 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
 - 30 ○ Alk representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;
 - Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxilo, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales $-COOR_5$;

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un radical ciano, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical de fórmula:

- -CO₂R₅
- -CO-NR₆R₇
- 5 • -CO-NH-Alk-CO₂R₅
- -CO-NH-Ph
- -O-Alk
- -O-Alk-CO₂R₅
- -O-Alk-CO-NR₆R₇
- 10 • -O-Alk-NR₆R₇
- -O-Alk-OR₅
- -O-Alk-Ph
- -O-Ph
- -NR₆R₇
- 15 • -NH-SO₂-Alk
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO-Alk-CO₂R₅
- -NH-CO-Alk-CO-NR₆R₇
- -NH-CO₂-Alk
- 20 • -NH-CO-Ph, o
- un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, o con uno o varios radicales -CO₂R₅ o -CO-NR₆R₇ en los que Alk, Ph, R₅, R₆ y R₇ son tal como se definen a nivel del grupo R;
- 25

R₂ representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales carboxi, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales hidroxilo, con uno o varios radicales benciloxi, o con uno o varios radicales alcocarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono; .

R₃ y R₄ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical amino, un radical nitro o un radical de fórmula:

- -CO₂R₅
- -CO-NR₆R₇
- 35 • -CO-NHOH
- -O-Alk
- -O-Alk-NR₆R₇

- -O-Alk-CO-NR₆R₇
- -NHOH
- NR₆R₇
- -N(R₈)-CO-Alk
- 5 • -N(R₈)-CO-CF₃
- -N(R₈)-CO-Ph
- -N(R₈)-CO₂-Alk
- -N(R₈)-SO₂-Alk
- -N(R₈)-CO-Alk-NR₆R₇
- 10 • -N(R₈)-SO₂-Alk-NR₆R₇, o
- -NH-Alk-R₆R₇

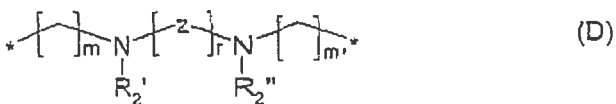
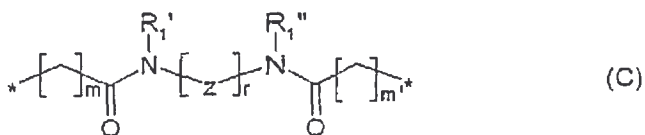
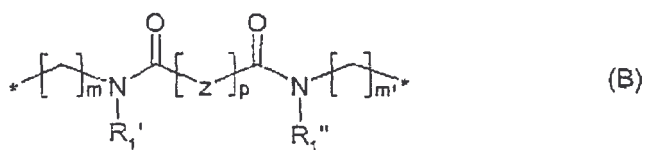
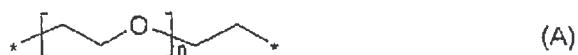
en los que R₈ representa un átomo de hidrógeno o un radical -Alk-COOR₅ y Alk, R₅, R₆ y R₇ son tales como se han definido a nivel del grupo R;

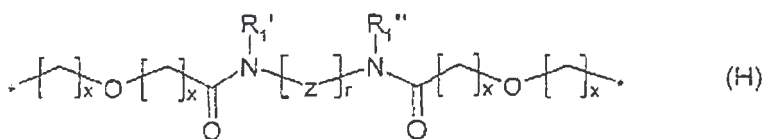
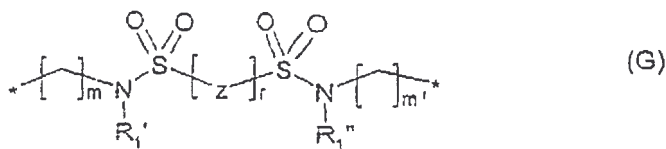
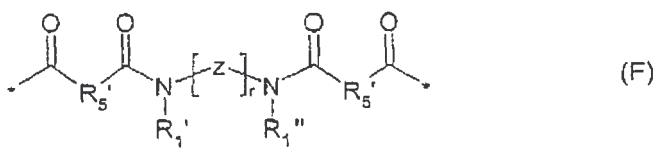
- 15 o bien R₃ y R₄ forman juntos con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un ciclo de 6 eslabones que comprende un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo tal como oxígeno y

L representa:

un radical alquileo lineal o ramificado de 2 a 25 átomos de carbono, un radical alqueno lineal o ramificado de 2 a 25 átomos de carbono, o un grupo alquilo lineal o ramificado de 2 a 25 átomos de carbono;

o un radical elegido entre las fórmulas:





en las que

5 * indica el átomo de conexión de L con la unidad monómera M en uno de los sustituyentes R, R₁ o R₂ ;

Z representa una unión o un radical carbonilo o un radical alquileo lineal, ramificado o cíclico de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1 ó 2 radicales carbonilo, o bien un radical

- $-\text{[CH}_2\text{]}_s-\text{[-CH-(CH}_2\text{)}_q\text{-OR}_3\text{'-]}\text{[CH}_2\text{]}_s-$
 - $-\text{[CH}_2\text{]}_s-\text{[-CH-(CH}_2\text{)}_q\text{-N R}_3\text{'R}_4\text{'-]}\text{[CH}_2\text{]}_s-$
- 10
- $-\text{[CH}_2\text{-CH}_2\text{-O]}_t\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$
 - fenilo o alquilfenilalquilo, estando el grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, o
 - heteroarilo o alquilheteroarilalquilo, estando el grupo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono,

15 n representa un número entero de 1 a 7

m y m' son idénticos o diferentes y representan un número entero de 0 a 8

p representa un número entero de 0 a 11

r representa un número entero de 1 a 11

q representa un número entero de 0 a 5

20 s representa un número entero de 0 a 5

t representa un número entero de 0 a 5

x representa un número entero de 1 a 5

siendo m, m', n, p, r, s, t, x tales que el número de eslabones del grupo de unión L no excede de 25,

R_1' y R_1'' idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono,

R_2' y R_2'' idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo o un grupo sulfato,

5 R_1' y R_1'' así como R_2' y R_2'' pueden estar unidos opcionalmente para formar un ciclo,

R_3' y R_4' idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo, o un grupo sulfato,

R_5' representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono.

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

10 La presente invención tiene particularmente por objeto compuestos tales como los definidos más arriba que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que:



R en las posiciones 6, 7 u 8 de la indolizina representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo o un radical de fórmula:

- 15
- $-COOR_5$
 - $-CO-NR_6R_7$
 - $-O-Alk$
 - $-O-Alk-CO_2R_5$
 - $-O-Alk-NR_6R_7$

- 20
- $-NR_6R_7$
 - $-NH-SO_2-Alk$
 - $-NH-CO-Alk$, o
 - $-NH-CO_2-Alk$
 - en los que:

25 R_5 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;

R_6 y R_7 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

30 Alk representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquilenilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;

Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxilo, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales $-COOR_5$;

35 R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un radical ciano o un radical de fórmula:

- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$

- -CO-NH-Alk-CO₂R₅
- -CO-NH-Ph
- -O-Alk
- -O-Alk-CO₂R₅
- 5 • -O-Alk-CO-NR₆R₇
- -O-Alk-NR₆R₇
- -O-Alk-OR₅
- -O-Alk-Ph
- -O-Ph
- 10 • -NR₆R₇
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO-Alk-CO₂R₅
- -NH-CO-Alk-CO-NR₆R₇
- 15 • -NH-CO₂-Alk
- -NH-CO-Ph, o
- un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, o con uno o varios radicales -CO₂R₅ o -CO-NR₆R₇ en los que Alk, Ph, R₅, R₆ y R₇ son tal como se definen a nivel del grupo R;
- 20

R₂ representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales carboxi o con uno o varios radicales alcoxycarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono;

25

R₃ y R₄ idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical nitro, un radical de fórmula:

- -NR₆R₇
- -NH-CO-Alk
- 30 • -NH-SO₂-Alk
- -CO₂R₅
- -CO-NR₆R₇, o
- -CO-NHOH

en los que Alk, Ph, R₅, R₆ y R₇ son tales como se han definido a nivel del grupo R;

35 La presente invención tiene más particularmente por objeto compuestos tales como los definidos más arriba que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que:

X = C-R₂ ;

R en las posiciones 6, 7 u 8 de la indolizina representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical carboxi o un radical de fórmula:

- -O-Alk
- -O-Alk-CO₂R₅
- 5 • -O-Alk-CO-NR₆R₇
- -O-Alk-NR₆R₇
- -O-Alk-Ph
- -NR₆R₇
- -NH-SO₂-Alk, o
- 10 • -NH-CO-Alk
- en los que:
 - R₅ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;
 - R₆ y R₇ idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
 - Alk representa un radical alquilo o un radical alquilenilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;
 - Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxilo, con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales -COOR₅;

R₁ representa un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un radical carboxi o un radical de fórmula:

- -O-Alk
- -O-Alk-CO₂R₅
- -O-Alk-Ph
- 25 • -O-Ph
- -NR₆R₇
- -NH-CO-Ph, o
- un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales -CO₂R₅ o -CO-NR₆R₇ en los que Alk, Ph, R₅, R₆ y R₇ son tal como se definen a nivel del grupo R;

R₂ representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R₃ y R₄ idénticos o diferentes representan cada uno un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un radical hidroxilo, un radical de fórmula CO-NR₆R₇, o un radical de fórmula -NH-SO₂-Alk, en los que Alk, R₆ y R₇ son tal como se definen a nivel del grupo R.

La presente invención tiene más particularmente por objeto compuestos tales como los definidos más arriba que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que:

X = C-R₂ ;

R en las posiciones 6 u 8 de la indolizina representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo;

R₁ representa un radical hidroxilo o un radical de fórmula:

- -O-Alk
- -O-Alk-Ph
- 5 • -NR₆R₇, o
- -NH-CO-Ph

en los que Alk, Ph, R₆ y R₇ son tales como se han definido más arriba,

R₂ representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

R₃ representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical carboxi ;

10 R₄ representa un radical amino.

La presente invención tiene particularmente por objeto compuestos tales como los definidos más arriba que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que:



15 R en las posiciones 5, 6, 7 u 8 de la imidazo[1,5-a]piridina representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxilo o un radical de fórmula:

- -CO₂R₅
- -CO-NR₆R₇
- -O-Alk
- 20 • -O-Alk-CO₂R₅
- -O-Alk-CO-NR₆R₇
- -O-Alk-NR₆R₇
- -O-Alk-Ph
- -NR₆R₇
- 25 • -NH-SO₂-Alk
- -NH-CO-Alk, o
- -NH-CO₂-Alk
- en los que:
 - 30 ○ R₅ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;
 - R₆ y R₇ idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
 - Alk representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquilenilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;
 - 35 ○ Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxilo, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales -COOR₅;

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical ciano o un radical de fórmula:

- -CO₂R₅
- -CO-NH-Ph
- -NR₆R₇
- 5 • -NH-SO₂-Alk
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO₂-Alk
- -NH-CO-Ph, o
- 10 • un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales -CO₂R₅ o -CO-NR₆R₇ en los que Alk, Ph, R₅, R₆ y R₇ son tal como se definen a nivel del grupo R;

R₃ y R₄ idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical nitro, o un radical de fórmula:

- -NR₆R₇
- -NH-CO-Alk
- -NH-SO₂-Alk
- -CO₂R₅
- 20 • -CO-NR₆R₇, o
- -CO-NHOH

en los que Alk, Ph, R₅, R₆ y R₇ son tales como se han definido a nivel del grupo R;

o R₃ y R₄ forman juntos con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un ciclo carbonado de 6 eslabones que comprende un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo tal como oxígeno.

25 La presente invención tiene más particularmente por objeto compuestos tales como los definidos más arriba que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que:



R en las posiciones 6, 7 u 8 de la imidazo[1,5-a]piridina representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un radical carboxi o un radical de fórmula:

- 30 • -CO-NR₆R₇
- -O-Alk
- -O-Alk-CO₂R₅
- -O-Alk-Ph
- -NR₆R₇
- 35 • NH-SO₂-Alk, o
- -NH-CO-Alk

• en los que:

- R₅ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;
- R₆ y R₇ idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- Alk representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;
- Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxilo, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales -COOR₅;

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical carboxi o un radical de fórmula:

- NR₆R₇
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO-Ph, o
- un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, o con uno o varios radicales -CO₂R₅ o -CO-NR₆R₇,

en los que Alk, Ph, R₅, R₆ y R₇ son tales como se han definido a nivel del grupo R;

R₃ y R₄ idénticos o diferentes representan cada uno un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un radical hidroxilo o un radical de fórmula CO-NR₆R₇ o -NH-SO₂-Alk.

La presente invención tiene más particularmente por objeto compuestos tales como los definidos más arriba que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que:



R en la posición 8 de la imidazo[1,5-a]piridina representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo o un radical carboxi,

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un radical de fórmula -NH-CO-Ph, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, sustituido opcionalmente con uno o varios radicales -CO₂R₅,

en los que Alk, Ph, R₅ son tales como se han definido más arriba,

R₃ representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical carboxi ,

R₄ representa un radical amino.

En el marco de la presente invención se entiende por:

- un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo;
- un heteroátomo: un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre ;
- un grupo alquilo lineal o ramificado: un grupo alifático saturado, lineal o ramificado. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, metil-ciclopropilo, pentilo, 2,2-dimetilpropilo, sec-butilo y terc-butilo;
- un grupo alquileno lineal o ramificado: un grupo alquilo tal como anteriormente que es divalente saturado, lineal o ramificado. Como ejemplo, se pueden citar los radicales metileno, etileno, propileno;

- un grupo alqueno lineal o ramificado: un grupo alifático lineal o ramificado que contiene una o varias insaturaciones etilénicas;
 - un grupo alquino lineal o ramificado: un grupo alifático lineal o ramificado que contiene una o varias insaturaciones acetilénicas;
- 5
- un grupo alcoxi lineal o ramificado: un grupo -O-alquilo, en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
 - un ciclo o un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico que comprende de 3 a 6 átomos de carbono y en el que todos los átomos de carbono están implicados en el ciclo. Se pueden citar, por ejemplo, los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- 10
- un policiclo: grupo que comprende dos o varios grupos cicloalquilo tales como se han definido anteriormente
 - un heterociclo: un grupo cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente y que comprende uno o varios heteroátomos tales como O, N y/o S ;
 - un grupo arilo: un grupo aromático monocíclico, por ejemplo un grupo fenilo;
- 15
- un grupo heteroarilo: un grupo aromático cíclico que comprende 5 ó 6 átomos y que comprende uno o varios heteroátomos tales como los definidos anteriormente. Como ejemplos de grupos heteroarilo, se pueden citar tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo y piridinilo.

Los dímeros agonistas.

20 Los agonistas de fórmula M_1-L-M_2 según la invención comprenden dos unidades monómeras de fórmula general M, denominadas M_1 y M_2 que pueden ser idénticas o diferentes, elegidas al tener cada una una actividad antagonista de los FGFR. Los compuestos de fórmula M_1-L-M_2 pueden existir en forma de bases o salificados con ácidos o bases aceptables desde un punto de vista farmacéutico. Dichas sales de adición forman parte igualmente de la invención.

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

El grupo de unión.

30 L representa un grupo de unión que une M_1 y M_2 de manera covalente de tal manera que la distancia entre los dos monómeros M_1 y M_2 permite la dimerización de dos receptores FGF. Dicho grupo de unión comprende preferentemente de 1 a 25 eslabones. Dicho grupo de unión L comprende más particularmente de 8 a 20 eslabones. Se entiende por eslabones solamente las uniones entre átomos que permiten conectar las unidades monómeras M_1 y M_2 .

El grupo de unión L se caracteriza por una flexibilidad que permite a cada unidad monómera del compuesto de fórmula M_1-L-M_2 establecer contacto con los sitios de unión extracelulares de los receptores transmembrana FGFR.

35 L está unido por una parte a una unidad monómera de fórmula M_1 mediante un átomo situado en uno cualquiera de los sustituyentes R, R_1 o R_2 y unido por otra parte a la otra unidad monómera de fórmula M_2 mediante un átomo situado en uno cualquiera de los sustituyentes R, R_1 o R_2 , con M_1 y M_2 idénticos o diferentes.

La presente invención tiene más particularmente por objeto compuestos tales como los definidos más arriba caracterizados porque;

- 40
- L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R_1 o ;
 - L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R_2 o ;
 - L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R en su posición 8 o ;
 - L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R en su posición 7 o ;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R en su posición 6 o ;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 por una parte mediante el radical R en su posición 8 y por otra parte mediante el radical R en su posición 7 ó 6, o;

5 L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 por una parte mediante el radical R en su posición 7 y por otra parte mediante el radical R en su posición 6, o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 por una parte mediante el radical R_2 y por otra parte mediante el radical R_1 o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 por una parte mediante el radical R_1 y por otra parte mediante el radical R en su posición 8.

10 Los átomos de conexión que están situados en uno cualquiera de los sustituyentes R, R_1 o R_2 de la unidad monómera de fórmula M pueden estar representados por los átomos O, N, C, S.

Las uniones entre L y las unidades monómeras pueden estar representadas por las uniones C-O, C-N, C-C o C-S. Estas uniones pueden elegirse entre grupos funcionales tales como ésteres, amidas, éteres, carbamatos, ureas, sulfonamidas, tioéteres, sulfonas, tioureas o también por las uniones C-C alquilo-alquilo, alquilo-arilo o arilo-arilo.

15 Los grupos de unión L adaptados a la invención pueden elegirse entre las estructuras del tipo de los radicales alifáticos que pueden ser lineales o ramificados y opcionalmente interrumpidos por uno o varios heteroátomos tales como O, N y/o S, uno o varios ciclos, uno o varios policiclos, uno o varios heterociclos (tales como piperacina), uno o varios arilos (tales como fenilo) o heteroarilos (tales como piridina).

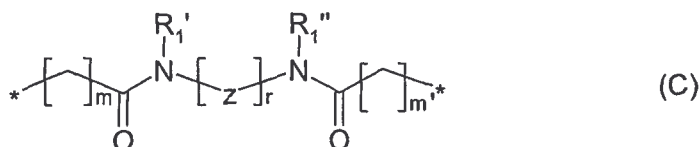
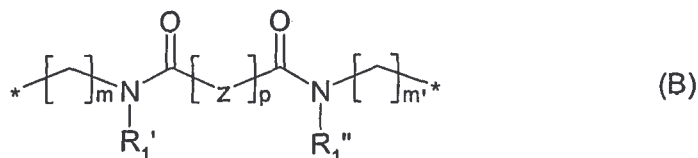
20 Los grupos de unión L pueden comprender opcionalmente una o varias funciones tales como amida, urea, tiourea, carbamato, carbonato, sulfonamida, tiocarbamato, éster, tioéster, cetona, N-sulfamato, guanidina, sulfona, y/o sulfóxido.

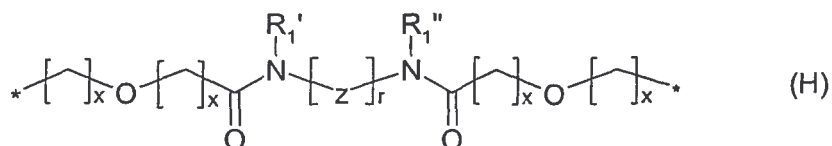
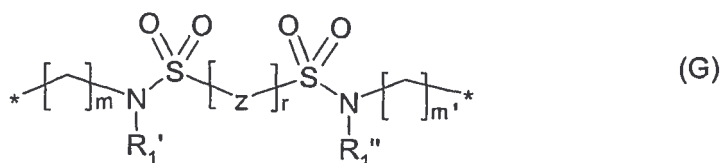
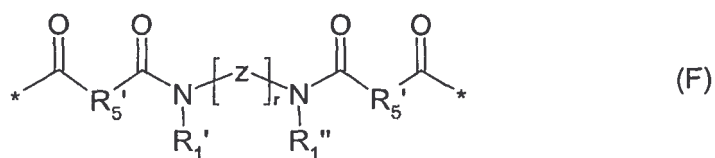
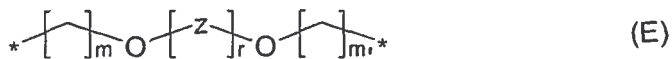
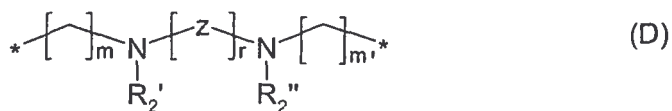
25 Las ramificaciones en el grupo de unión L pueden comprender ellas mismas radicales alifáticos que pueden ser lineales o ramificados y opcionalmente interrumpidos por uno o varios heteroátomos tales como O, N y/o S, uno o varios ciclos, uno o varios policiclos, uno o varios heterociclos, uno o varios arilos o heteroarilos, y/o opcionalmente una o varias funciones tales como amida, urea, tiourea, carbamato, sulfonamida, tiocarbamato, éster, tioéster, cetona, hidroxilo, O-sulfato, N-sulfamato, guanidina, sulfona, y/o sulfóxido.

Los grupos de unión L pueden elegirse más particularmente entre los radicales siguientes:

un radical alquileo lineal o ramificado de 2 a 25 átomos de carbono, un grupo alquenilo lineal o ramificado de 2 a 25 átomos de carbono, o un grupo alquinilo lineal o ramificado de 2 a 25 átomos de carbono;

30 o un radical elegido entre las fórmulas:





5

en las que

* indica el átomo de conexión de L con la unidad monómera M en uno de los sustituyentes R, R₁ o R₂ ;

10

Z representa una unión o un radical carbonilo o un radical alquileo lineal, ramificado o cíclico, saturado, insaturado o parcialmente insaturado, de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1 ó 2 radicales carbonilo, o bien un radical

15

- $-\text{[CH}_2\text{]}_s\text{-[CH-(CH}_2\text{)}_q\text{-OR}_3\text{'-][CH}_2\text{]}_s\text{-}$
- $-\text{[CH}_2\text{]}_s\text{-[CH-(CH}_2\text{)}_q\text{-N R}_3\text{'R}_4\text{'-][CH}_2\text{]}_s\text{-}$
- $-\text{[CH}_2\text{-CH}_2\text{-O]}_t\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$
- fenilo o alquilfenilalquilo, estando el grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, o
- heteroarilo o alquilheteroarilalquilo, estando el grupo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono,

n representa un número entero de 1 a 7

m y m' son idénticos o diferentes y representan un número entero de 0 a 8

20

p representa un número entero de 0 a 11

r representa un número entero de 1 a 11

q representa un número entero de 0 a 5

s representa un número entero de 0 a 5

t representa un número entero de 0 a 5

x representa un número entero de 1 a 5

siendo m, m', n, p, r, s, t, x tales que el número de eslabones del grupo de unión L no excede de 25,

5 R₁' y R₁'' idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono,

R₂' y R₂'' idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo o un grupo sulfato,

R₁' y R₁'' así como R₂' y R₂'' pueden estar unidos opcionalmente para formar un ciclo,

10 R₃' y R₄' idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo, o un grupo sulfato,

R₅' representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono.

Las unidades monómeras

Las unidades monómeras de fórmula M tal como se ha definido más arriba son ligandos de los receptores FGF que poseen una actividad antagonista frente a FGF2.

15 Se hará referencia para la preparación de los monómeros de fórmula M en la que A es -CO- o -SO₂-, X es C-R₂ a WO2003084956 y WO2005028476, y X es N a WO2006097625.

20 La síntesis de los dímeros se efectúa por dimerización de los compuestos monómeros de fórmula general M, siendo M un compuesto antagonista en sí mismo que posee un átomo de conexión libre o un compuesto antagonista en el que uno de los átomos de conexión posible se libera bien por una reacción química a partir del antagonista en sí mismo o bien porque es un intermedio de síntesis del compuesto antagonista.

La presente invención también se refiere a un proceso de preparación de los dímeros de fórmula M₁-L-M₂ que comprende la reacción de al menos un reactivo de una unidad monómera de fórmula M-W con un reactivo de fórmula U-L-U' en las que M y L tienen el mismo significado que anteriormente,

pudiendo ser U y U' idénticos o diferentes,

25 estando situado W en uno de los sustituyentes R, R₁ o R₂ tales como se han definido más arriba,

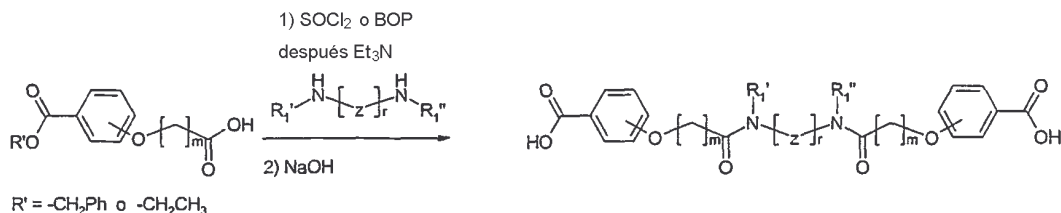
representando W y U así como W y U' cada uno un grupo funcional capaz de reaccionar entre sí para formar una unión covalente del tipo C-C, C-O, C-N, C-C o C-S. Estas uniones pueden elegirse entre grupos funcionales tales como ésteres, amidas, éteres, carbamatos, ureas, sulfonamidas, tioéteres, sulfonas, tioureas o también por las uniones C-C alquilo-alquilo, alquilo-arilo o arilo-arilo.

30 W, U y U' pueden ser, por ejemplo, un grupo amino, hidroxilo, carboxi, cloroformiato, isocianato, tiol, tioisocianato, amido, carbamato, halógeno, cloruro de sulfonilo, cloruro de ácido, fluoruro de ácido, alqueno, alquino o un reactivo organometálico tal como un éster borónico o un ácido borónico.

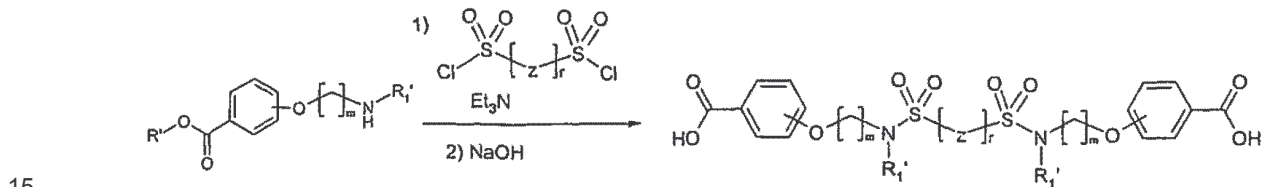
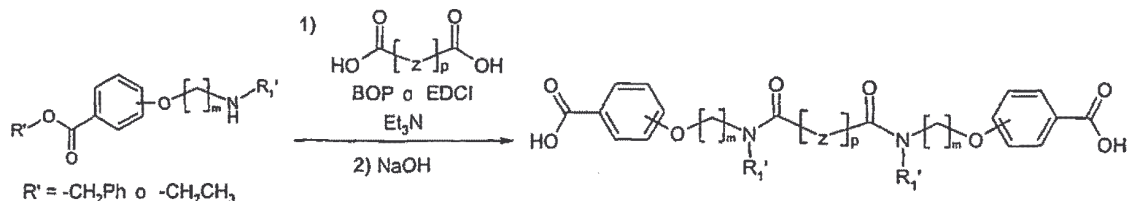
35 Los reactivos U-L-U' descritos anteriormente están disponibles comercialmente o pueden prepararse por los métodos descritos en la bibliografía o por los métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la técnica. Las preparaciones de los reactivos U-L-U' utilizadas en la preparación de los dímeros de la presente invención se citan o describen en la parte experimental (ejemplos R1 a R66).

40 Los reactivos U-L-U' que pueden utilizarse en la presente invención son agentes alquilantes conocidos por el experto en la técnica tales como los derivados dihalogenados, agentes acilantes tales como diácidos carboxílicos activados en presencia de un agente de acoplamiento, dicloruros de ácido, difluoruros de ácido, dicloroformiatos, diisocianatos, ditisocianatos, reactivos organometálicos tales como los diésteres borónicos o diácidos borónicos o agentes sulfonantes tales como dicloruros de sulfonilo. Dichos agentes de acoplamiento pueden ser principalmente agentes de acoplamiento del tipo fosfonio tales como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinfosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), o agentes de acoplamiento del tipo carbodiimida tal como hidrocioruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI).

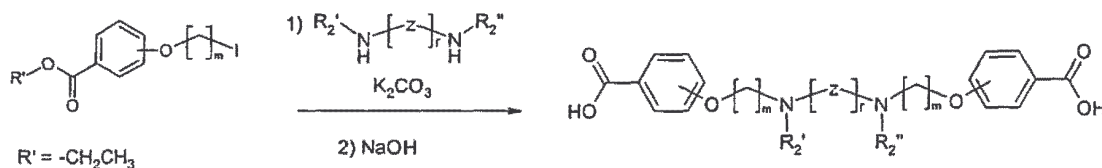
5 Por ejemplo, los diácidos carboxílicos se preparan a partir de un ácido carboxílico siendo m tal como se ha definido anteriormente, tal como del ácido {4-[(benciloxi)carbonil]fenoxi}acético (descrito en la solicitud de patente WO2001060813) o del ácido [3-(etoxicarbonil)fenoxi]acético (A. Banerjee, M. M. Adak, S. Das, S. Banerjee, S. Sengupta, Indian Chem. Soc., 1987, 64, 1, 34-37) que se activa en forma de cloruro de ácido o con un agente de acoplamiento tal como BOP en presencia de una base débil tal como trietilamina, después de hacerlo reaccionar con una diamina, siendo R₁' , R₁'', Z y r tales como se han definido más arriba. Los diácidos carboxílicos diana se obtienen después de saponificación.



10 Los diácidos carboxílicos también se obtienen por reacción de una amina siendo R₁' y m tales como se han definido anteriormente, tal como 3-(2-aminoetoxi)benzoato de etilo bien con un diácido carboxílico siendo Z y p tales como se han definido más arriba, en presencia de un agente de acoplamiento tal como BOP o EDCI y de una base débil tal como trietilamina o bien con un dicloruro de sulfonilo siendo Z y r tales como se han definido más arriba, en presencia de una base tal como trietilamina. Los diácidos carboxílicos diana se obtienen después de saponificación.

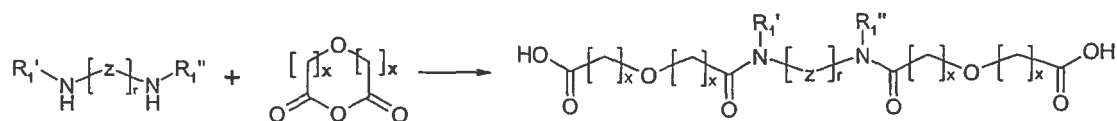


15 Los diácidos carboxílicos también se obtienen por alquilación de una diamina siendo R₂' , R₂'', Z y r tales como se han definido más arriba, con un derivado halogenado siendo m tal como se ha definido anteriormente, tal como 3-(2-yodoetoxi)benzoato de etilo o 4-(2-yodoetoxi)benzoato de etilo [CAS 56703-36-7] en presencia de una base tal como carbonato de potasio. Los diácidos carboxílicos diana se obtienen después de saponificación.



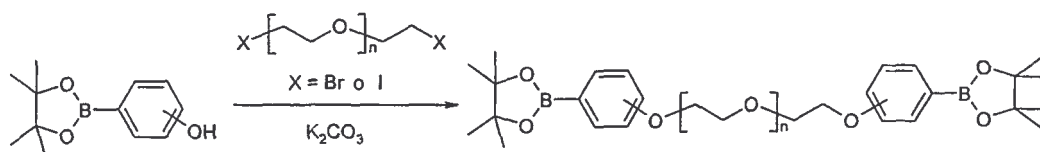
20 Los diácidos carboxílicos también se obtienen por reacción de una diamina siendo R₁' , R₁'', Z y r tales como se han definido más arriba, sobre un anhídrido siendo R₅' y x tales como se han definido más arriba, según el protocolo descrito en R.E. Asay et al., J. Heterocyclic Chem., 1977, 14(1), 85-90).





Jugando con la esteoquímica de los reactivos, también pueden prepararse los diácidos carboxílicos tales como se han definido anteriormente con un conector de fórmula (B), (C), (D), (G) en los que m y m' son diferentes.

- 5 Los diésteres borónicos utilizados en las reacciones de dimerización a través de un acoplamiento de Suzuki (*Synth. Commun.*, 1981, 11, 513) se obtienen por alquilación de un derivado hidroxil tal como 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol o 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol con un derivado dihalogenado en presencia de una base tal como carbonato de potasio.



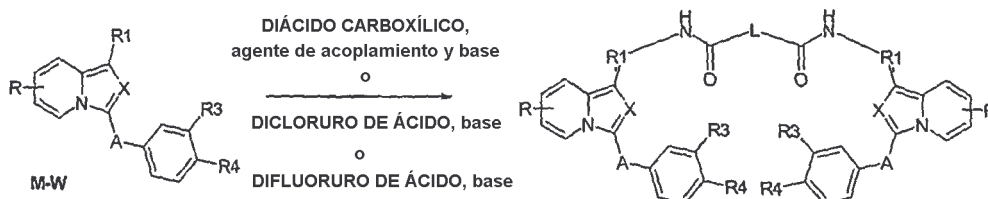
Los monómeros M pueden dimerizarse para proporcionar:

- 10
- homodímeros en el caso en el que M₁ y M₂ son idénticos así como sus átomos de conexión con el grupo de unión L
 - heterodímeros en el caso en el que M₁ y M₂ son idénticos y sus átomos de conexión con el grupo de unión L son diferentes, así como en el caso en el que M₁ y M₂ son diferentes.

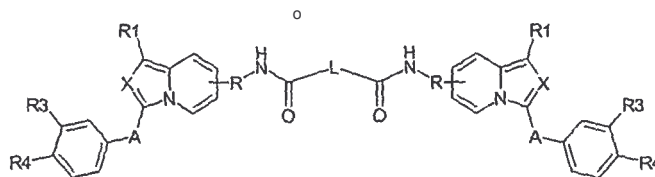
- 15 Los monómeros M pueden dimerizarse para proporcionar homodímeros o heterodímeros de fórmula general M₁-L-M₂ mediante diferentes vías de síntesis como se ilustra en los esquemas siguientes.

Los métodos y esquemas descritos más adelante se aplican y pueden generalizarse para los compuestos M-W con A, X, R, R₁, R₂, R₃ y R₄ tales como se han definido más arriba y el grupo de unión L tal como se ha definido anteriormente, salvo mención contraria.

- 20 **Método I)** Cuando se quiere dimerizar un monómero M-W, en el que R o R₁ representa o posee una función W amino, se puede utilizar dicho monómero M-W para realizar una acilación utilizando un agente diacilante tal como un diácido carboxílico activado en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como BOP o PyBOP, o un dicloruro de ácido o un difluoruro de ácido, y una base débil tal como trietilamina o piridina.



R o R₁ poseen/representan un grupo -NH₂



- 25 Ilustraciones del caso en el que R₁ = NH₂:

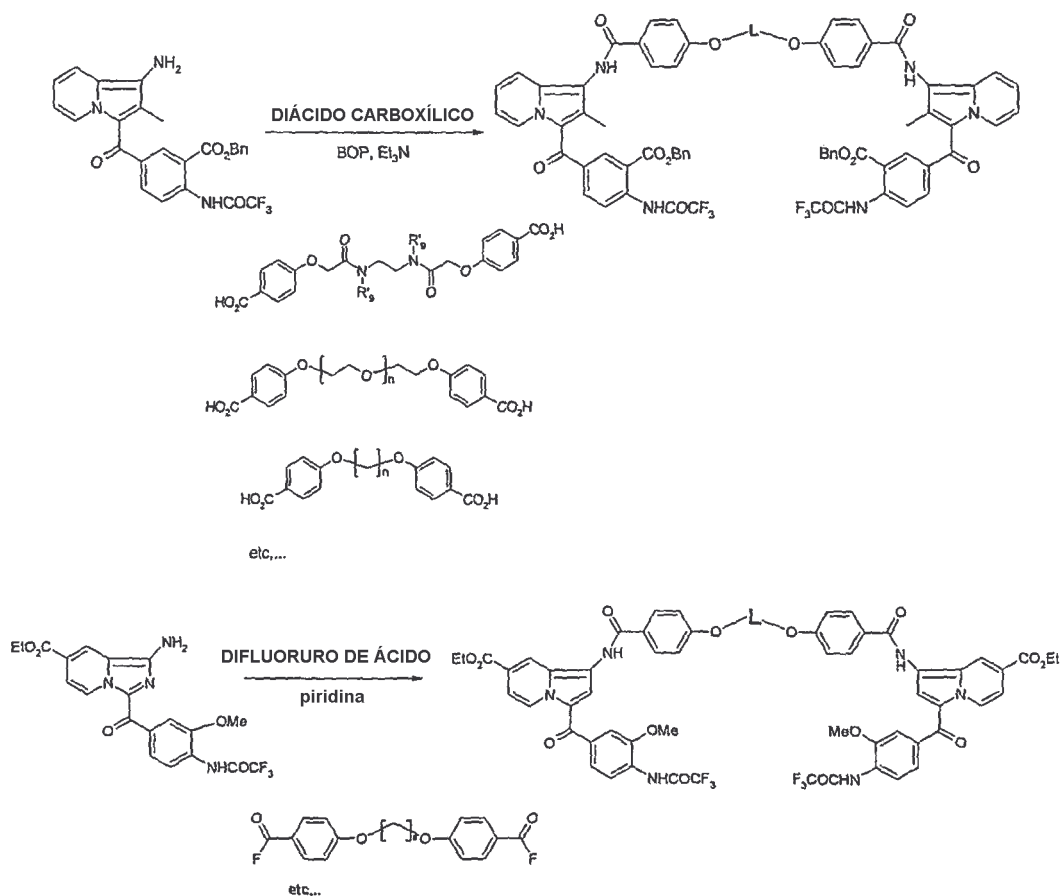
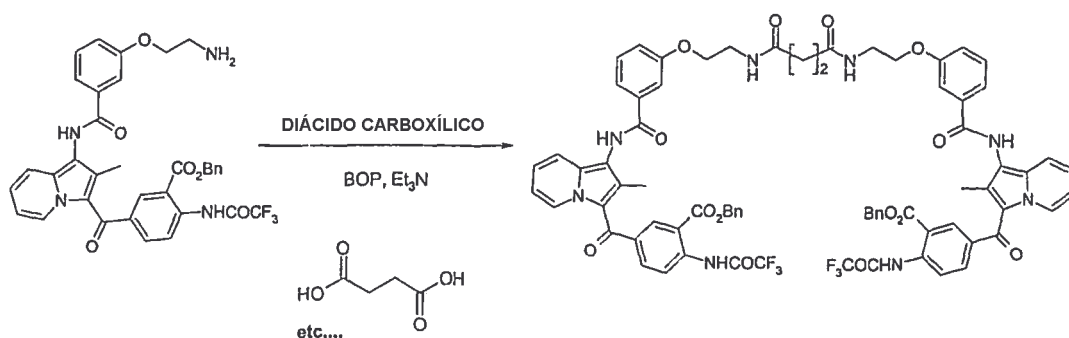
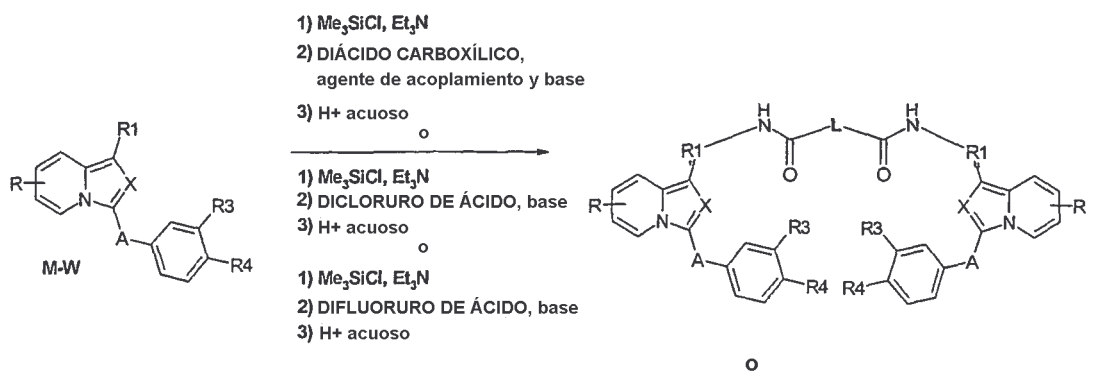


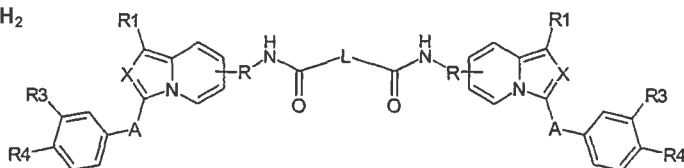
Ilustración del caso en el que R₁ posee NH₂:



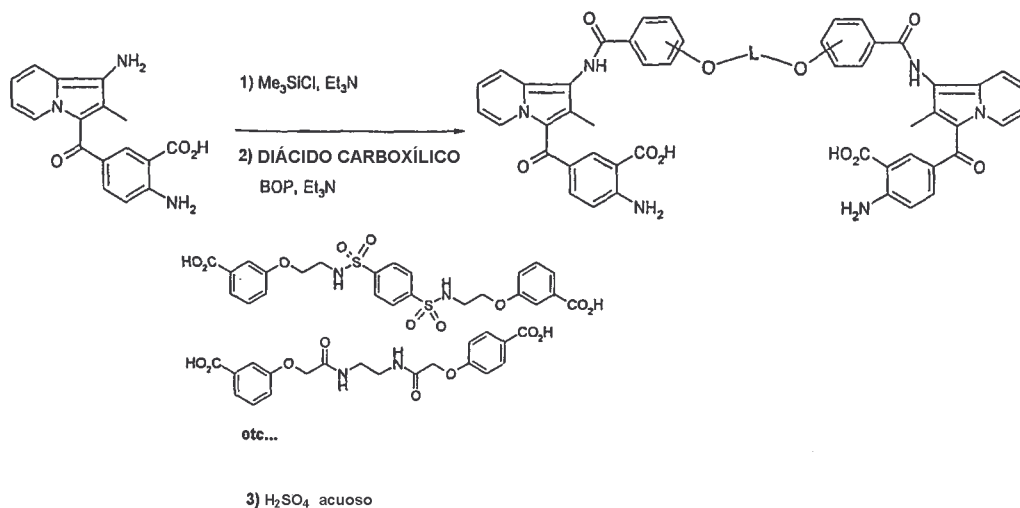
- 5 Método II) Cuando se quiere dimerizar las unidades monómeras M-W, representando o presentando R, R₁, R₂, R₃ o R₄ un ácido carboxílico, y en el que R o R₁ representa o presenta una función W amino, se puede hacer reaccionar dicho monómero M-W con un agente de sililación tal como cloruro de trimetilsililo y una base débil tal como trietilamina con el fin de proteger la función ácido carboxílico en forma de éster de sililo y de activar la función W amino en forma de amino sililado, y después realizar una reacción de acilación utilizando un agente diacilante tal como un diácido carboxílico activado en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como BOP o PyBOP, o un dicloruro de ácido o un difluoruro de ácido, y una base débil tal como trietilamina, seguido de una hidrólisis en medio ácido.
- 10



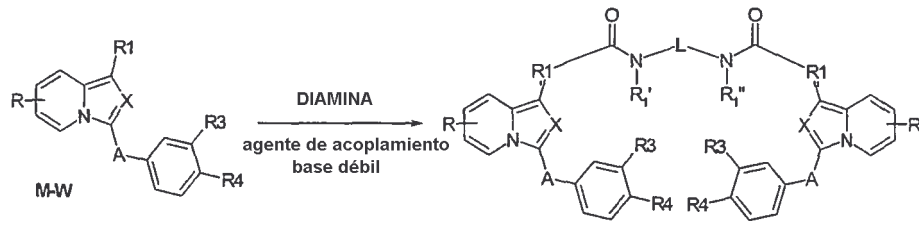
R o R_1 poseen/representan un grupo $-\text{NH}_2$



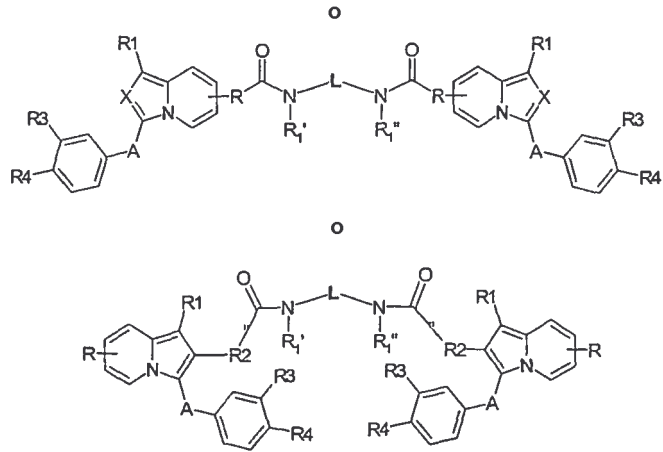
Ilustraciones del caso en el que M posee una función ácido carboxílico y en el que $\text{R}_1 = \text{NH}_2$:



- 5 **Método III)** Cuando se quiere dimerizar un monómero M-W, en el que R, R_1 o R_2 representa o posee una función W ácido carboxílico, se puede utilizar dicho monómero M-W para realizar una acilación utilizando, por ejemplo, una diamina, un agente de acoplamiento adecuado tal como BOP o PyBOP o TBTU, y una base débil tal como trietilamina: 1



R o R₁ o R₂ poseen/representan un grupo -CO₂H



Ilustraciones del caso en el que R₁ posee -CO₂H:

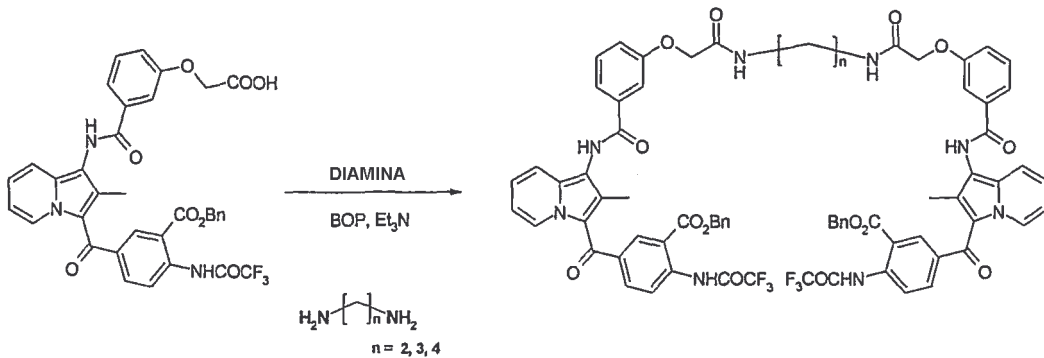
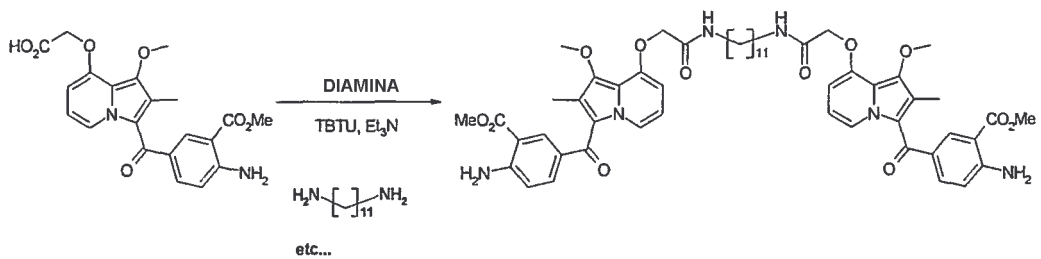
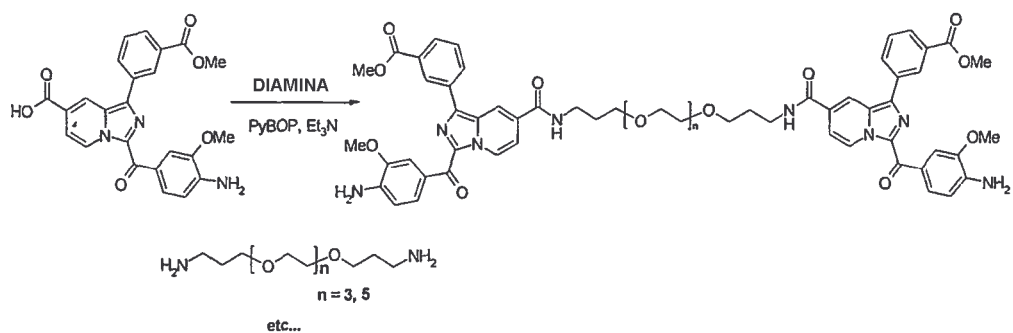


Ilustración del caso en el que R posee -CO₂H:

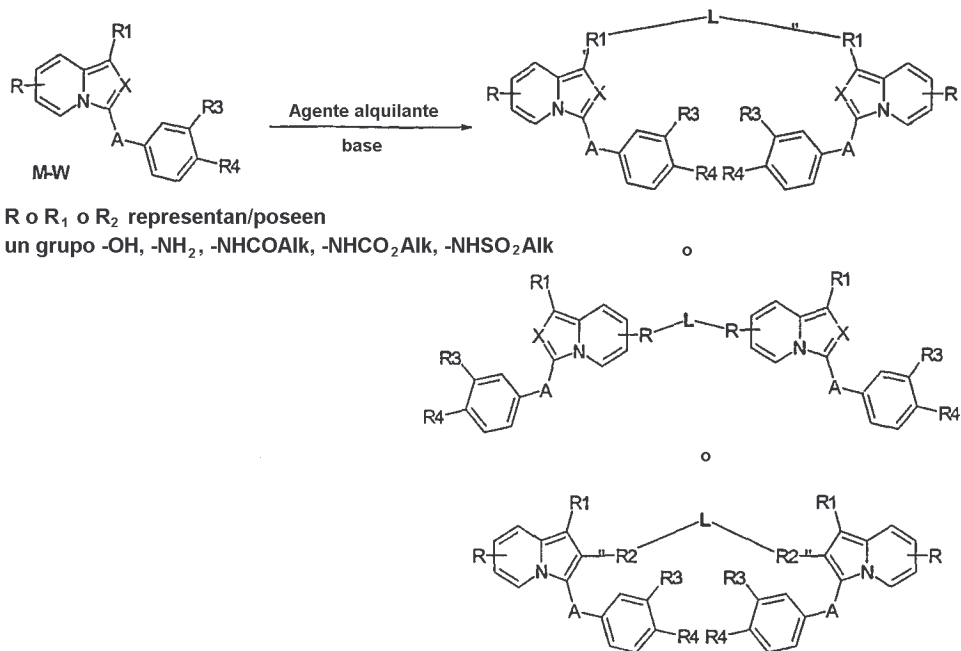


5

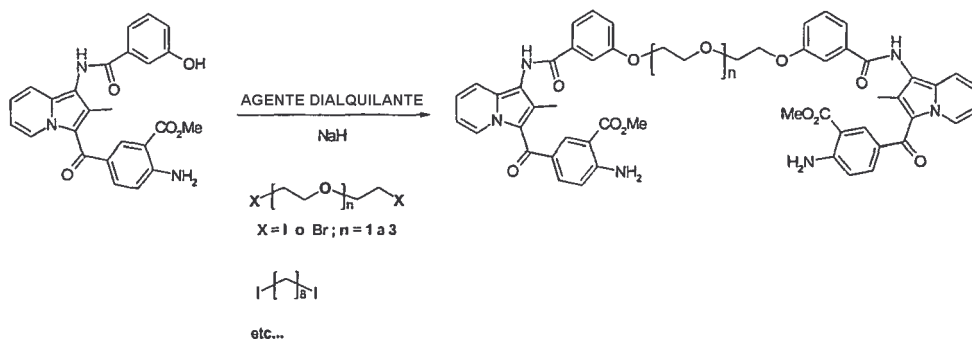
Ilustración del caso en el que R = CO₂H:



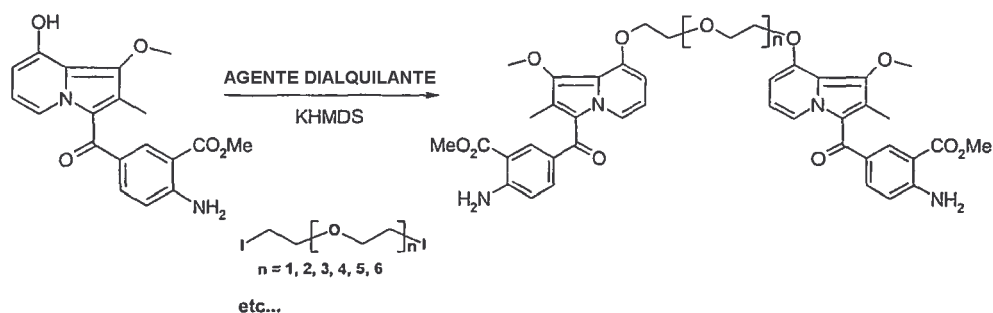
5 **Método IV)** Cuando se quiere dimerizar un monómero M-W, en el que R, R₁ o R₂ representa o posee una función W hidroxil, amino, amido, carbamato o sulfonamido, se puede utilizar dicho monómero M-W para realizar una alquilación utilizando un derivado dihalogenado y una base tal como hidruro de sodio o hexametildisililamido de potasio:



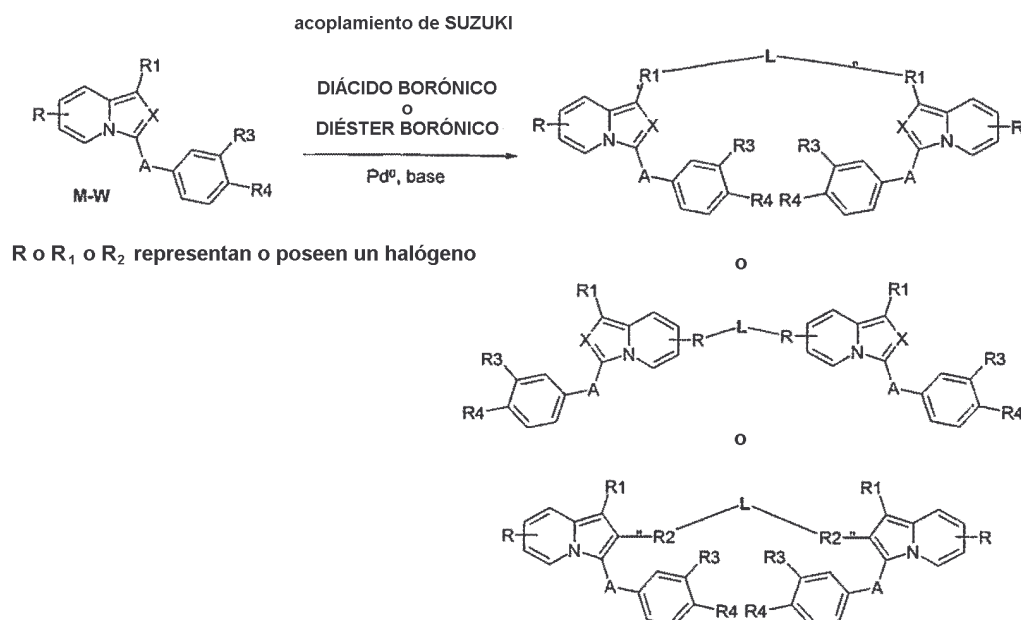
Ilustraciones del caso en el que R₁ posee -OH:



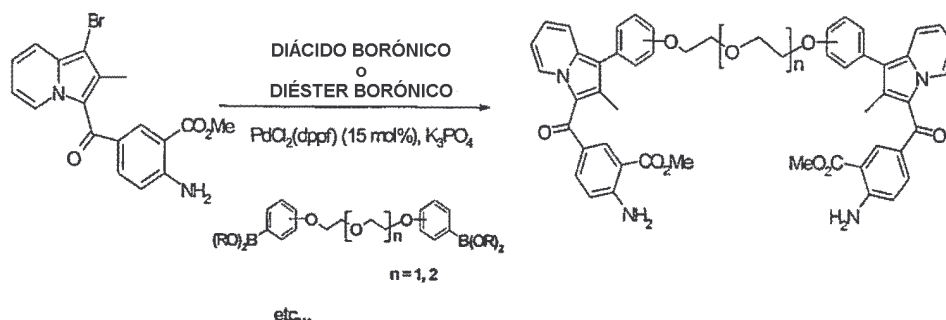
Ilustraciones del caso en el que R = -OH:



- 5 **Método V)** Cuando se quiere dimerizar un monómero M-W, en el que R, R₁ o R₂ representa o posee un halógeno, se puede utilizar dicho monómero M-W para realizar una reacción de acoplamiento con un catalizador tal como paladio, por ejemplo, un acoplamiento de SUZUKI (Synth.Comm., 1991, 11, 513) con un diácido borónico o un diéster borónico adecuado en presencia de un catalizador tal como cloruro de paladio (dppf) y de una base tal como fosfato de potasio:



Ilustraciones del caso en el que R = halógeno:



- 10 **Método VI)** También se puede obtener un homodímero realizando las reacciones descritas en los métodos anteriores sobre un único compuesto M₁-W (jugando con la estereoquímica de los reactivos M₁-W y U-L-U'), y haciendo reaccionar el intermedio M₁-L-U' obtenido con un segundo compuesto M₂-W (M₂ idéntico a M₁):

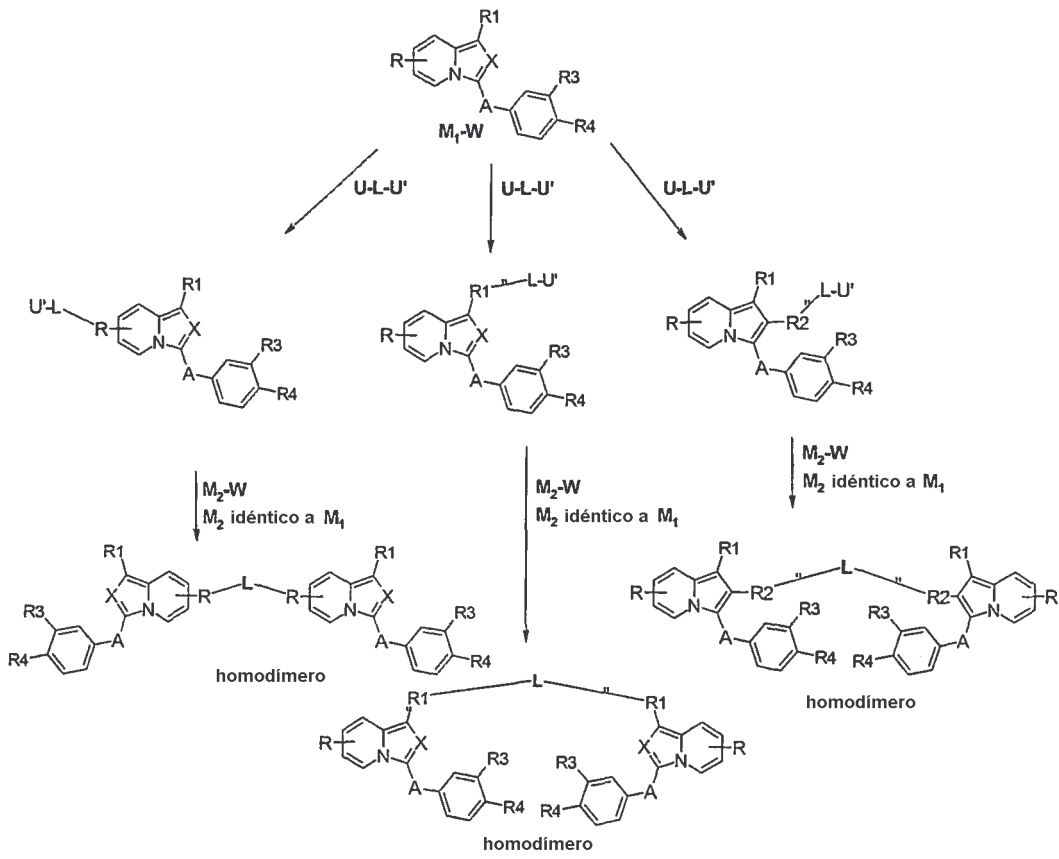
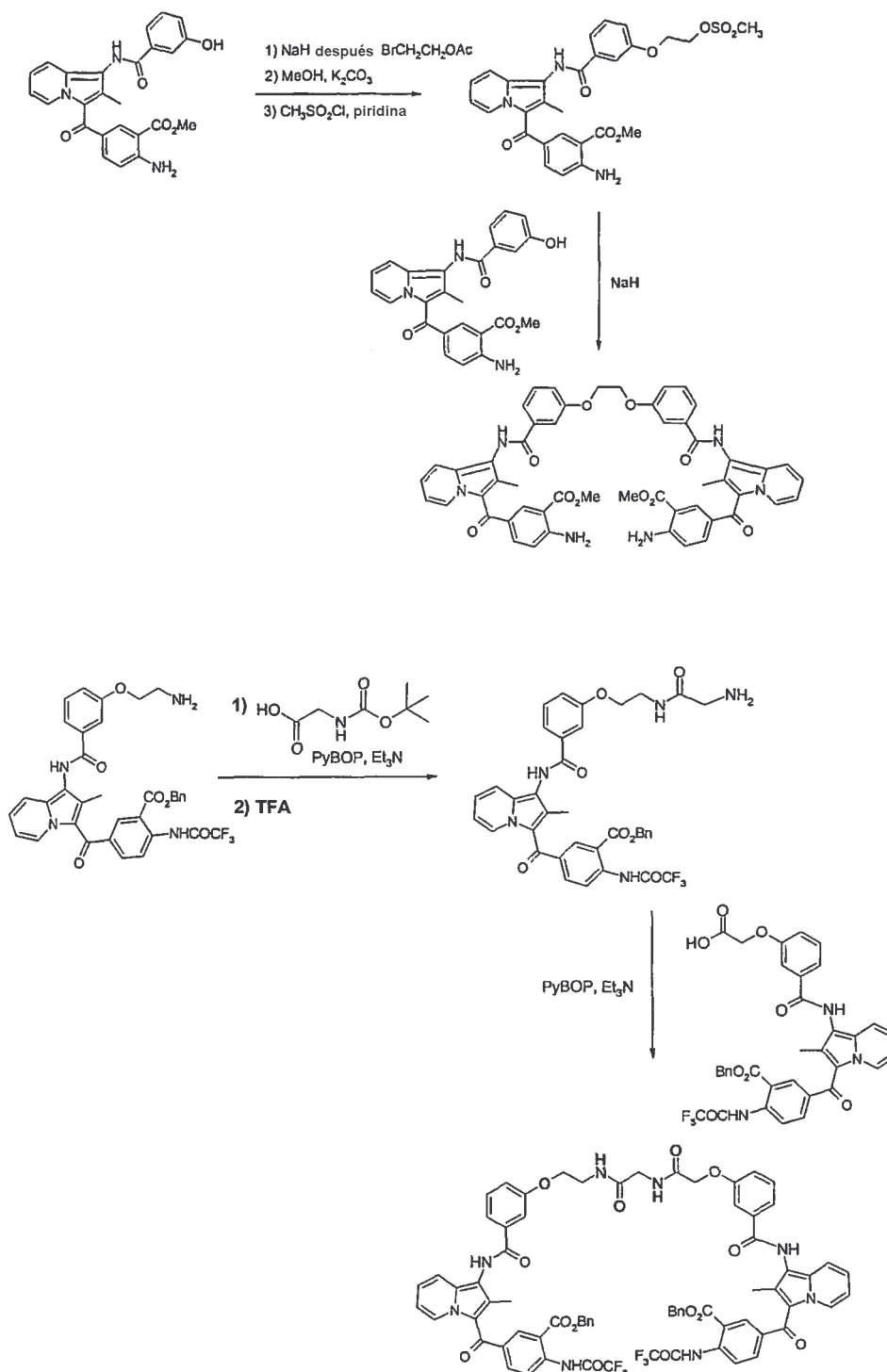


Ilustración del caso de homodimerización en dos etapas:



5 **Método VII)** Se puede obtener un heterodímero realizando las reacciones descritas en los métodos anteriores sobre un único compuesto de fórmula M₁-W (jugando con la estereoquímica de los reactivos M₁-W y U-L-U') y haciendo reaccionar el intermedio obtenido M₁-L-U' con un segundo compuesto de fórmula M₂-W (diferente del primero) para obtener un heterodímero bien de tipo homogéneo (cada unidad monómera pertenece a la misma familia indolizina X = C-R₂ o imidazo[1,5-a]piridina X = N) o bien de tipo heterogéneo (una unidad monómera pertenece a la familia indolizina X = C-R₂ y la otra a la familia imidazo[1,5-a]piridina X = N).

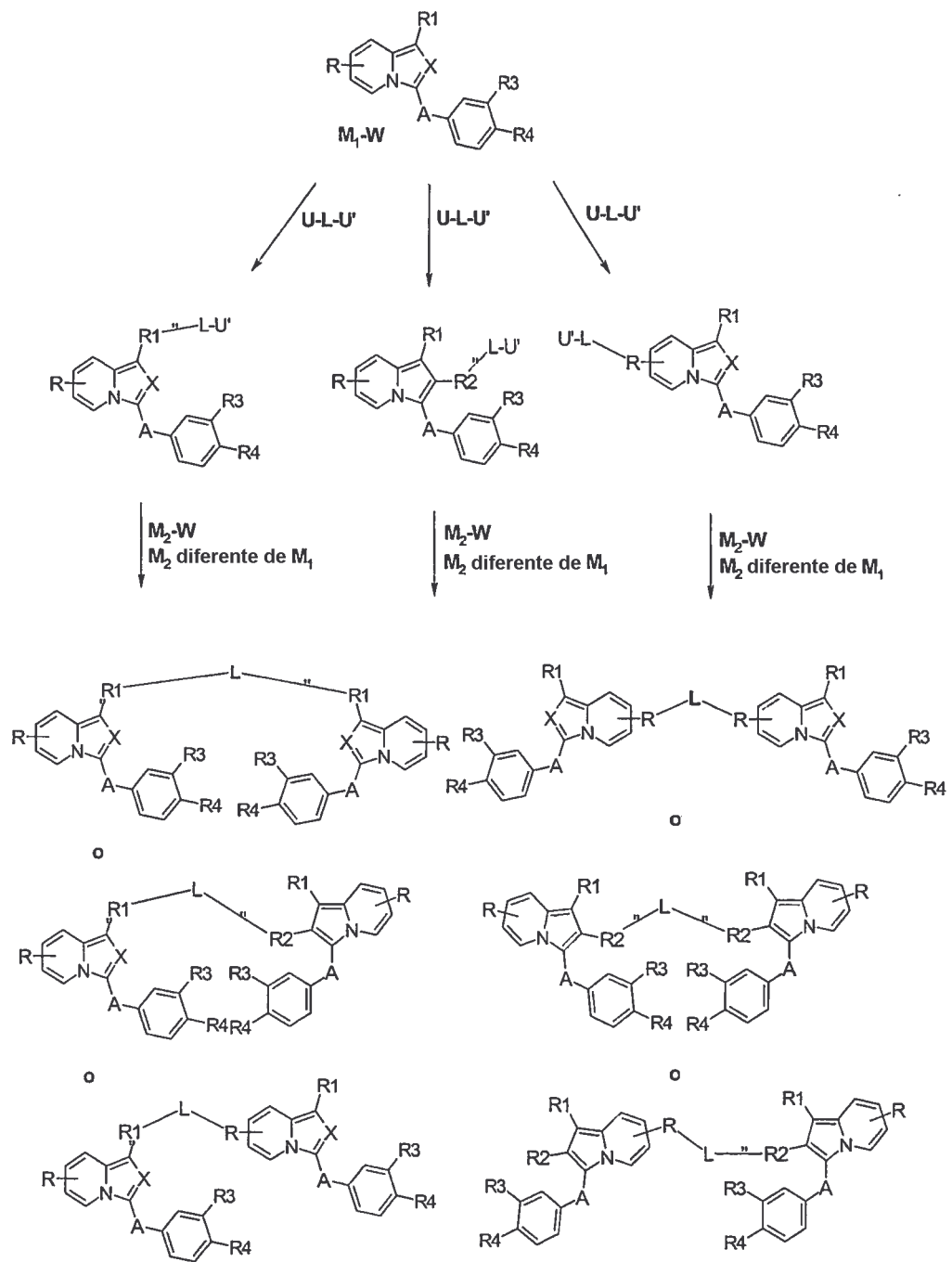
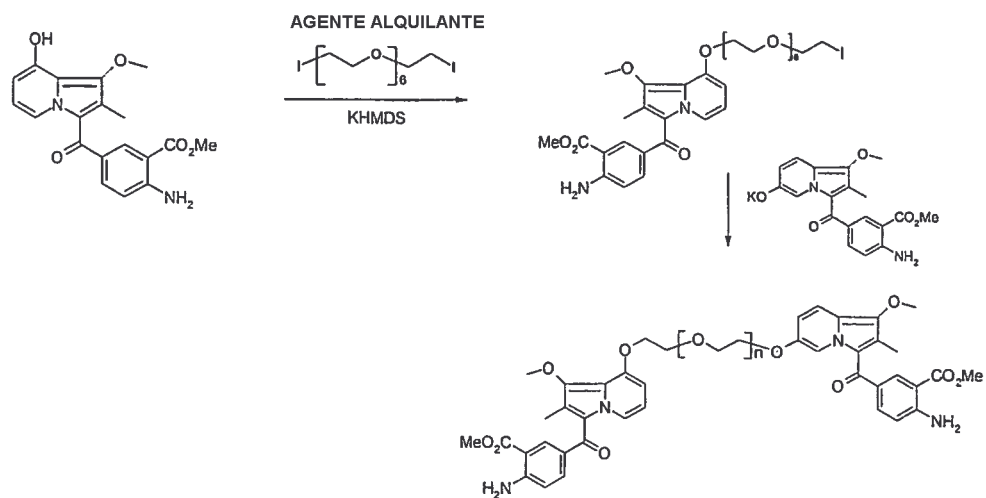
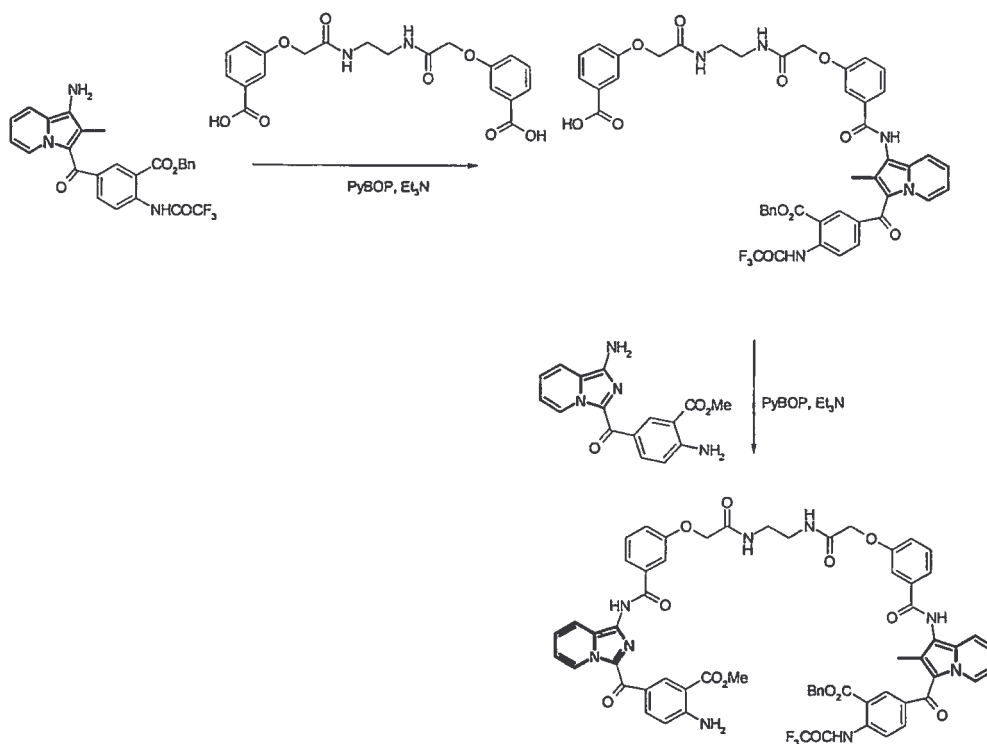


Ilustración de la preparación de heterodímeros:

Caso de un heterodímero homogéneo:

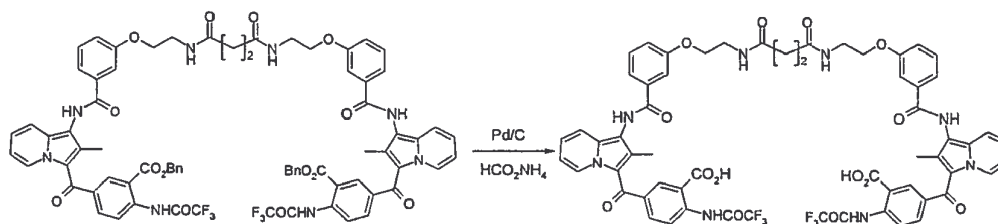


Caso de un heterodímero heterogéneo:

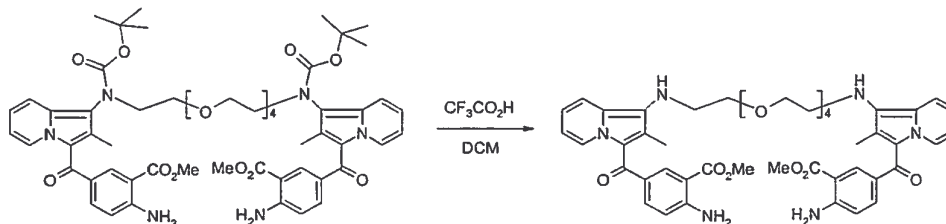


5 Después de la etapa de dimerización realizada según uno de los métodos descritos anteriormente, se realizan una o varias etapas de desprotección adecuadas para obtener el agonista diana.

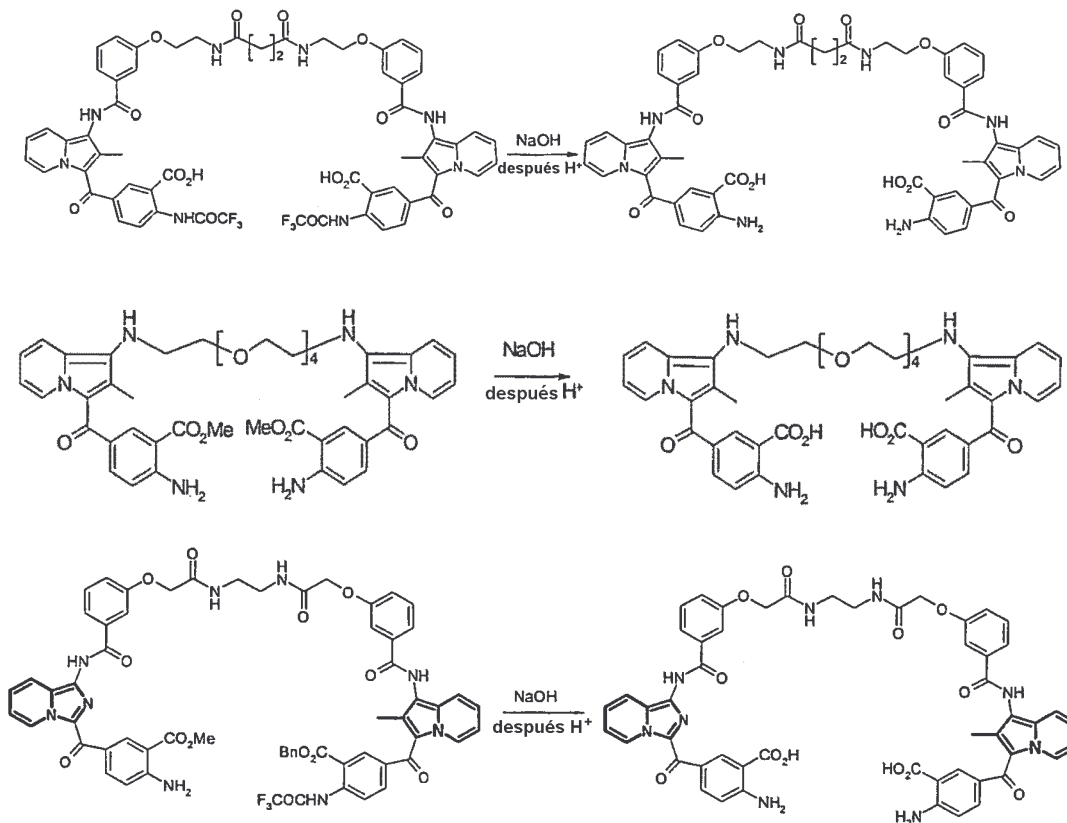
Cuando R, R₁, R₃ y/o R₄ poseen una función éster de bencilo, una reducción con paladio sobre carbón en presencia de un donante de hidrógeno tal como formiato de amonio permite obtener el ácido carboxílico tal como se ilustra a continuación:



Cuando R, R₁, R₃ y/o R₄ poseen una función carbamato de terc-butilo, una desprotección con un ácido tal como ácido trifluoroacético proporciona una amina tal como se ilustra a continuación:



- 5 Cuando R, R₁, R₃ y/o R₄ poseen una función éster y/o una función amido (tal como acetamido, trifluoroacetamido), una hidrólisis en medio básico con, por ejemplo, sosa o hidróxido de litio seguida de una acidificación proporciona los dímeros diana, como se ilustra a continuación:



10

Entre los compuestos objeto de la invención se pueden citar:

- Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-8,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica del diácido 3,3'-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis[oxi[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-8,1-diil]])benzoico
- Sal disódica de 3,3'-(3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-6,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- 5 • Sal disódica de 3,3'-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-6,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- 10 • Sal disódica de 3,3'-(etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilenmetilenoxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(octano-1,8-diilbis[oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- 15 • Sal disódica de 3,3'-((1,4-dioxobutano-1,4-diil)bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(carbonil bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- 20 • Sal disódica de 3,3'-(etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(propano-1,3-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(butano-1,4-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- 25 • Sal disódica de 3,3'-(etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-4,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- 30 • Sal disódica de 3,3'-(oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- 35 • Sal disódica de 3,3'-(hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-4,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- 40 • Sal disódica del diácido 2-amino-5-[(1-[[3-(2-[[2-[[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]amino)carbonil]fenoxi]acetil]amino)etil]amino]-2-oxoetoxi)benzoil]amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico

Así, los compuestos de la invención presentan una actividad agonista de los receptores de los FGF. Estos provocan así la dimerización del receptor y gracias a su poca toxicidad y a sus propiedades farmacológicas y biológicas, los

compuestos de la presente invención representan una terapia preferente en las patologías relacionadas con la activación de la angiogénesis.

La isquemia es una disminución de la circulación arterial en un órgano producida por una disminución de la concentración de oxígeno en los tejidos lesionados. En los mecanismos de revascularización pos-isquémicos, entran en juego dos mecanismos principales: la angiogénesis y la arteriogénesis. La angiogénesis es el proceso de generación de nuevos vasos capilares a partir de vasos pre-existentes. La arteriogénesis contribuye al desarrollo (incremento del tamaño y del calibre) de vasos colaterales alrededor de la zona isquemiada o sin vascularización.

Entre los factores de crecimiento implicados en estos procesos de revascularización, la familia de los FGF y principalmente FGF-2 es la que se ha descrito más ampliamente (Post, M. J., Laham, R., Sellke, F. W. & Simons, M. Therapeutic angiogenesis in cardiology using protein formulations. *Cardiovasc Res* 49, 522-31, 2001). El FGF2 es una proteína de 18 kDalton que induce la proliferación, la migración y la producción de proteasas por las células endoteliales en cultivo. El FGF2 también induce la neovascularización *in vivo* así como el desarrollo de vasos colaterales después de la ligadura de un vaso en los modelos farmacológicos.

El FGF2 interacciona con las células endoteliales por medio de dos clases de receptores, los receptores de alta afinidad con actividad tirosina quinasa (FGF-R1, -R2, -R3, -R4) y los receptores de baja afinidad de tipo heparán sulfato proteoglicano situados en la superficie de las células y que forman parte integrante de las matrices extracelulares. Mientras que el papel paracrino del FGF2 sobre las células endoteliales se ha descrito ampliamente, el FGF2 también podría intervenir sobre estas células mediante un proceso autocrino: el FGF2 estimula la producción de otros factores angiogénicos (principalmente VEGF) (Janowska-Wieczorek, A., Majka, M., Ratajczak, J. & Ratajczak, M. Z. Autocrine/paracrine mechanisms in human hematopoiesis. *Stem Cells* 19, 99-107, 2001) la síntesis de proteasas en las células endoteliales (incluyendo el activador de plasminógeno y las metaloproteinasas) necesarias para la digestión de la matriz extracelular durante los procesos de angiogénesis (Carmeliet, P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 6, 389-95, 2000). Por otra parte, el FGF2 presenta una actividad proliferativa y de migración en otros tipos celulares implicados en la maduración de los vasos: células musculares lisas, fibroblastos y pericitos. Así, el FGF2 y sus receptores representan dianas muy pertinentes para las terapias que pretenden inducir los procesos de angiogénesis y de arteriogénesis (Khurana, R. & Simons, M. Insights from angiogenesis trials using fibroblast growth factor for advanced arteriosclerotic disease. *Trends Cardiovasc Med* 13, 116-22, 2003). Numerosas evidencias demuestran que el FGF2 también está implicado en la diferenciación de los angioblastos en células progenitoras endoteliales y participan así en la revascularización después de una oclusión (Burger, P. E. et al. Fibroblast growth factor receptor-1 is expressed by endothelial progenitor cells. *Blood* 100, 3527-35, 2002).

Aunque en la zona isquemiada los fenómenos de hipoxia consecutivos inducen la expresión de factores angiogénicos (principalmente VEGF y FGF2), los procesos naturales de compensación de la angiogénesis y de la arteriogénesis no son suficientes. Son posibles dos explicaciones: la producción de citoquinas angiogénicas es inadecuada o sus respuestas están atenuadas. Por otra parte, los pacientes que necesitan una revascularización post-isquémica son frecuentemente mayores y presentan características patológicas (diabetes, hipercolesterolemia...) que limitan el papel de las citoquinas angiogénicas después de una isquemia. Se ha mostrado que estos pacientes responden a la administración de citoquinas angiogénicas y arteriogénicas exógenas. Así, las estrategias que pretenden incrementar la respuesta de las células del árbol vascular son estrategias adaptadas para incrementar la revascularización post-isquémica y principalmente cardíaca o de las arterias coronarias (Freedman, S. B. & Isner, J. M. Therapeutic angiogenesis for ischemic cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol* 33, 379-93, 2001; Freedman, S. B. & Isner, J. M. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 136, 54-71, 2002).

Los compuestos que se presentan en esta invención son agonistas potentes y selectivos de los FGFR. Sus capacidades para inducir la angiogénesis se han demostrado *in vitro* e *in vivo*.

Una de las aplicaciones de los compuestos de la invención es el tratamiento post-isquémico después de oclusión a nivel cardíaco o de las arterias periféricas. En lo que se refiere al tratamiento de la isquemia cardíaca, uno de los ensayos clínicos más prometedores es un ensayo en el que se secuestra FGF-2 en micro-esferas de alginato en presencia de heparina (Laham, R. J. et al. Local perivascular delivery of basic fibroblast growth factor in patients undergoing coronary bypass surgery: results of a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 100, 1.865-71, 1999). Estas micro-esferas se implantaron cerca del foco isquémico a nivel del miocardio. Después de 90 días, ninguno de los pacientes tratados con FGF2 presentaba ningún síntoma cardíaco isquémico. En comparación, en el grupo control, 3 de los 7 pacientes presentaban a los 90 días síntomas persistentes y en 2 pacientes se tuvo que recurrir a la cirugía vascular. De manera interesante, el beneficio de la terapia se mantuvo después de 3 años de seguimiento. Estas observaciones sugieren que los compuestos que mimetizan el FGF2 pueden representar una terapia preferente para el tratamiento de las consecuencias de la isquemia cardíaca.

Se han realizado tres ensayos clínicos sobre la inyección de FGF2 en la arteria coronaria durante el tratamiento del estrechamiento de las arterias coronarias (Laham, R. J. et al. Intracoronary basic fibroblast growth factor (FGF-2) in

patients with severe ischemic heart disease: results of a phase I open-label dose escalation study. *J Am Coll Cardiol* 36, 2:132-9, 2000; Simons, M. et al. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Circulation* 105, 788-93, 2002 ; Unger, E. F. et al. Effects of a single intracoronary injection of basic fibroblast growth factor in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 85, 1414-9, 2000). El resultado de estos tres ensayos muestra que las infusiones intra-coronarias de FGF2 se toleran bien y mejoran significativamente el estado de los pacientes. Así, los compuestos descritos en la invención pueden encontrar una aplicación en el tratamiento de las enfermedades asociadas a un estrechamiento de las arterias coronarias y principalmente en el tratamiento de las anginas de pecho.

Las enfermedades de las arterias distales y principalmente las arteritis de los miembros inferiores se deben a la obstrucción crónica de las arteriolas que irrigan las extremidades. Los síntomas más corrientes son entumecimiento, debilidad y rigideces dolorosas debidas a una fatiga de los grupos musculares distales. Estos fenómenos son el resultado de una disminución del calibre de las arterias a nivel de las extremidades provocada por aterosclerosis. Estas patologías afectan principalmente a los miembros inferiores. En un ensayo clínico de fase 1, pacientes con patologías de las arterias periféricas que implican claudicación recibieron inyecciones de FGF2 (Lazarous, D. F. et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase 1 trial. *J Am Coll Cardiol* 36, 1239-44, 2000). En este contexto, el FGF2 fue bien tolerado por los pacientes y los datos clínicos sugieren un efecto beneficioso del FGF2 principalmente en la mejora en el andar. Estos datos clínicos sugieren que los compuestos de la invención representan una herramienta terapéutica preferente para el tratamiento de enfermedades asociadas a una obstrucción de las arterias distales.

La enfermedad de Buerger o tromboangiítis obliterante afecta a las estructuras vasculares distales y se caracteriza por una arteritis distal de las piernas con dolores y úlceras. En este contexto, una inducción de la angiogénesis y de la vasculogénesis representará una terapia para esta patología. Los compuestos de dicha invención representan una terapia preferente para la tromboangiítis obliterante.

El glutamato es un transmisor potencial de las neuronas de los gangliones dorsales y la bradiquinina es una molécula producida durante la inflamación que puede activar y sensibilizar las fibras nociceptivas. En este contexto, el FGF2 podrá modular el dolor inflamatorio a pesar de que no se ha demostrado in vivo ningún efecto regulador del FGF2 sobre las fibras nociceptivas. Sin embargo, se ha mostrado que el FGF2 bloquea completamente la liberación del glutamato estimulada por la bradiquinina *in vitro* (Rydh-Rinder et al. (2001) *Regul Pept* 102:69-79). Debido a la actividad agonista de los receptores del FGF, los compuestos de dicha invención representarán un tratamiento preferente en el tratamiento de la nocicepción y así en el tratamiento del dolor crónico.

La neuropatía periférica es una afección axonal o desmielinizante del nervio periférico motor y/o sensitivo que implica una desensibilización de los miembros distales. Una de las consecuencias de la afección de los nervios puede ser un mal perforante, que es particularmente temible cuando existe una afección importante de la sensibilidad profunda ya que en este caso el peso del cuerpo tiene la tendencia a apoyarse constantemente en los mismos puntos de apoyo. Una de las complicaciones secundarias principales de la diabetes es el desarrollo crónico de una neuropatía periférica. En este contexto, se ha demostrado que el FGF2 induce una regeneración axonal que podrá ser una terapia preferente en el tratamiento de la lesión de los nervios periféricos y, por lo tanto, en la neuropatía periférica (Basic fibroblast growth factor isoforms promote axonal elongation and branching of adult sensory neurons in vitro. Klimaschewski L, Nindl W, Feurle J, Kavakebi P, Kostron H. *Neuroscience*. 2004;126(2):347-53). Debido a la actividad agonista de los receptores del FGF, los compuestos de dicha invención representarán un tratamiento preferente en la neuropatía periférica en el paciente sano o diabético.

La proliferación y la migración de las células musculares lisas vasculares contribuyen a la hipertrofia íntima de las arterias y juegan así un papel preponderante en la aterosclerosis y en la reestenosis después de angioplastia y endoarterectomía. Se ha demostrado que un factor angiogénico, el VEGF, reducía significativamente el espesamiento de la íntima acelerando la re-endothelialización (Van Belle, E., Maillard, L., Tio, F. O. & Isner, J. M. Accelerated endothelialization by local delivery of recombinant human vascular endothelial growth factor reduces in-stent intimal formation. *Biochem Biophys Res Commun* 235, 311-6, 1997). Así, un compuesto como los compuestos de la presente invención que posee una actividad pro-angiogénica representa una terapia preferente en el tratamiento de la aterosclerosis y en la inhibición de la restenosis después de angioplastia o endoarterectomía.

La red vascular es esencial para el desarrollo y el mantenimiento de los tejidos. Promoviendo la administración de los nutrientes, del oxígeno y de las células, los vasos sanguíneos ayudan a mantener la integridad funcional y estructural de los tejidos. En este contexto, la angiogénesis y la vasculogénesis permiten mantener y perfundir los tejidos después de una isquemia. Los factores de crecimiento angiogénicos como el VEGF y el FGF2 favorecen así la revascularización para la regeneración de los tejidos. Los compuestos presentes en la invención podrían representar un tratamiento preferente en el tratamiento para la regeneración de los músculos.

Los procesos de regeneración muscular en los músculos distróficos o normales dependen del aporte de citocinas y de factores de crecimiento angiogénicos a nivel local (Fibbi, G., D'Alessio, S., Pucci, M., Cerletti, M. & Del Rosso, M. Growth factor-dependent proliferation and invasion of muscle satellite cells require the cell-associated fibrinolytic

system. *Biol Chem* 383, 127-36, 2002). Se ha propuesto que el sistema FGF era un sistema crítico de la regeneración muscular, de la supervivencia y de la proliferación de los mioblastos (Neuhaus, P. et al. Reduced mobility of fibroblast growth factor (FGF)-deficient myoblasts might contribute to dystrophic changes in the musculature of FGF2/FGF6/mdx triple-mutant mice. *Mol Cell Biol* 23, 6.037-48, 2003). El FGF2 así como los compuestos de dicha invención podrían explotarse con el fin de promover la regeneración cardíaca. Éstos mejorarían así la perfusión del miocardio después de una isquemia (Hendel, R. C. et al. Effect of intracoronary recombinant human vascular endothelial growth factor on myocardial perfusion: evidence for a dose-dependent effect. *Circulation* 101, 118-21, 2.000) así como la supervivencia y la progresión de mioblastos trasplantados y principalmente en la distrofia muscular de Duchenne.

La angiogénesis es un fenómeno esencial durante la cicatrización cutánea. Los nuevos vasos formados aportan el oxígeno y los nutrientes necesarios para la reparación tisular. En el caso de pacientes diabéticos, la cicatrización es un proceso lento y difícil que presenta defectos de angiogénesis. Los FGF forman parte de los factores de crecimiento más implicados en los procesos de angiogénesis durante la fase de cicatrización. Determinados FGF están muy sobrerregulados en las células de la dermis después de una herida cutánea. Debido a sus actividades agonistas de los receptores del FGF, los compuestos de dicha invención representarán una terapia preferente para el tratamiento de la cicatrización en el paciente sano o diabético.

El trasplante de páncreas bio-artificial es una técnica muy prometedora para el tratamiento de determinados tipos de diabetes. Se ha demostrado claramente, en la rata diabética, que la vascularización en el páncreas bio-artificial era mucho más importante cuando los páncreas se impregnaban de microesferas que contenían FGF2 (Sakurai, Tomonori; Satake, Akira, Sumi, Shoichiro, Inoue, Kazutomo, Nagata, Natsuki, Tabata, Yasuhiko. The Efficient Prevascularization Induced by Fibroblast Growth Factor 2 With a Collagen-Coated Device Improves the Cell Survival of a Bioartificial Pancreas. *Pancreas*. 28 (3): e70-e79, Abril 2004). Esta revascularización mejora así la supervivencia de los páncreas bio-artificiales implantados y, por lo tanto, la supervivencia del órgano. Por sus actividades agonistas de los receptores del FGF, los compuestos de la mencionada invención representarán una terapia preferente en la mejora de la supervivencia del trasplante de páncreas bioartificial en el paciente diabético y, de manera más general, en la mejora de la revascularización de los trasplantes y, por lo tanto, en la supervivencia de los trasplantes.

La retinitis pigmentaria es una patología que implica la degeneración progresiva de la retina caracterizada por una degeneración de los fotorreceptores y una obliteración de los vasos retinianos. Recientemente Lahdenranta & al. An anti-angiogenic state in mice and humans with retinal photoreceptor cell degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 10368-73, 2001) han propuesto que los factores de crecimiento angiogénicos regulan la coordinación neuronal y la vascularización asociada de la retina funcionando simultáneamente como factores de supervivencia de los fotorreceptores y como reguladores de las células endoteliales. En este contexto, la inyección intravítrea de FGF2 retarda la degeneración de los fotorreceptores actuando sobre la supervivencia y sobre la angiogénesis retinianas (Faktorovich, E. G., Steinberg, R. H., Yasumura, D., Matthes, M. T. & LaVail, M. M. Basic fibroblast growth factor and local injury protect photoreceptors from light damage in the rat. *J Neurosci* 12, 3554-67, 1992). Estas observaciones demuestran el interés de los compuestos descritos en la invención como terapia apropiada en la degeneración retiniana y principalmente en la retinitis pigmentaria.

En el campo de la reparación ósea, una de las necesidades esenciales es encontrar agentes que estimulan la formación del hueso. Entre los factores de crecimiento principales, está claramente establecido que la administración sistémica de FGF2 facilita la reparación del hueso (Acceleration of fracture healing in nonhuman primates by fibroblast growth factor-2. Kawaguchi H, Nakamura K, Tabata Y, Ikada Y, Aoyama I, Anzai J, Nakamura T, Hiyama Y, Tamura M. *J Clin Endocrinol Metab*. 2.001 Feb; 86 (2), 875-880). La aplicación local de FGF2 en las matrices de gelatina acelera la reparación ósea en primates lo que sugiere la utilidad clínica de FGF2 en el tratamiento de las fracturas. Debido a las propiedades agonistas para los receptores del FGF, los compuestos de la mencionada invención podrían representar un tratamiento preferente en la reparación ósea.

La pre-eclampsia es una patología de la placenta asociada a un defecto de vascularización (Sherer, D. M. & Abulafia, O. Angiogenesis during implantation, and placental and early embryonic development. *Placenta* 22, 1-13, 2001). Estos defectos de vascularización son debidos a un defecto de angiogénesis y conllevan perturbaciones a nivel de la placenta que pueden resultar en la muerte del feto. Los compuestos de la mencionada invención podrían ser un tratamiento preferente para paliar un defecto de angiogénesis en las placentas pre-eclámpticas.

Además de los efectos inductores de la angiogénesis, los factores de crecimiento como el VEGF o el FGF2 protegen a las células endoteliales frente a los inductores intrínsecos y extrínsecos de la muerte celular programada. La vía de señalización intrínseca se activa por las mitocondrias en respuesta a un estrés como la ausencia de nutrientes o los daños al ADN, mientras que la vía de señalización extrínseca se induce por la unión de factores pro-apoptóticos como el TNF- α o Fas. Actualmente está claramente descrito que el VEGF y el FGF2 son dos factores de supervivencia de las células endoteliales (Role of Raf in Vascular Protection from Distinct Apoptotic Stimuli: A Alavi, J.D. Hood, R. Frausto, D. G. Stupack, D. A. Cheresh: *Science* 4 de Julio de 2003: Vol. 301. n^o 5.629, págs. 94-96). El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS) se caracteriza por problemas cardio-vasculares y

neuropsiquiátricos. En el marco de los problemas cardio-vasculares los pacientes presentan lesiones vasculares importantes y principalmente una elevada inducción de la muerte celular programada de las células endoteliales. Recientemente, Hamacher & al. han demostrado que los fluidos de lavados broncoalveolares de pacientes afectados con SDRA presentaban una actividad pro-apoptótica contra las células endoteliales micro-vasculares de pulmón (Factor-alfa de necrosis tumoral y angiostatina son mediadores de citotoxicidad endotelial en lavados broncoalveolares de pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo. Am J Respir Crit Care Med. 1 de sep de 2002 ; 166 (5): 651-6: Hamacher J, Lucas R, Lijnen HR, Buschke S, Dunant Y, Wendel A, Grau GE, Suter PM, Ricou B.). Debido a su actividad anti-apoptótica sobre las células endoteliales, los productos de la mencionada invención podrían presentar un tratamiento preferente en la mejora vascular de los pacientes afectados con lesiones vasculares y principalmente de los pacientes afectados con ARDS.

La sobrerregulación endógena de FGF7 (o KGF) y de FGF18 parece ser un mecanismo importante para favorecer la proliferación, la migración y la protección de los folículos pilosos en los casos patológicos o que resultan de un tratamiento tumoral (Comprehensive Analysis of FGF and FGFR Expression in Skin: FGF18 Is Highly Expressed in Hair Follicles and Capable of Inducing Anagen from Telogen Stage Hair Follicles. Mitsuko Kawano, Akiko Komi-Kuramochi, Masahiro Asada, Masashi Suzuki, Junko Oki, Ju Jiang y Toru Imamura). Por su actividad agonista sobre los receptores del FGF, los compuestos de dicha invención podrían presentar un tratamiento preferente para la reparación y la protección de los folículos pilosos y en la protección y la regulación del crecimiento capilar.

La incidencia de la obesidad y de la diabetes de tipo II está en constante aumento y está asociada a una mortalidad y una morbilidad incrementadas. Está claramente demostrado que esta adiposidad se almacena principalmente en forma de triglicéridos. En este contexto, se ha publicado que ratones transgénicos que sobreexpresan el FGF19 (activador del FGFR4) poseían una tasa de metabolismo incrementada asociada a una disminución de la adiposidad (E. Tomlinson, Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity. Endocrinology. 2002 Mayo;143(5):1741-7). Además, los ratones que no expresan FGFR-4 mostraban un incremento de la expresión del ácido biliar asociada a un incremento de CYP7A1, una enzima asociada a la producción de este ácido. Debido a su actividad agonista sobre los receptores del FGF y principalmente de FGFR4, los compuestos de la mencionada invención podrían favorecer la disminución del colesterol asociada a una disminución de la adiposidad.

Según otro de sus aspectos, la presente invención tiene, por lo tanto, por objeto la utilización de un compuesto tal como se ha definido más arriba para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de las enfermedades que necesitan una activación de los receptores FGF.

La presente invención tiene más particularmente por objeto la utilización de un compuesto tal como se ha definido más arriba para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de la isquemia cardíaca, tratamiento de las enfermedades asociadas a un estrechamiento o a una obstrucción de las arterias o de las arteritas, tratamiento de las anginas de pecho, tratamiento de la tromboangiitis obliterante, tratamiento de la aterosclerosis, tratamiento de la inhibición de la restenosis después de angioplastia o endoarterectomía, tratamiento de la cicatrización, tratamiento para la regeneración muscular, tratamiento para la supervivencia de los mioblastos, tratamiento de la nocicepción y tratamiento del dolor crónico, tratamiento de la neuropatía periférica, tratamiento para mejorar la supervivencia del trasplante de páncreas bioartificial en el paciente diabético, tratamiento de disminución del colesterol asociada a una disminución de la adiposidad, tratamiento para mejorar la revascularización de injertos y la supervivencia de injertos, tratamiento de la degeneración retiniana, tratamiento de la retinitis pigmentaria, tratamiento de la osteoartritis, tratamiento de la pre-eclampsia, tratamiento de las lesiones vasculares y del síndrome de distrés respiratorio agudo, tratamiento de la protección ósea, o tratamiento de la protección de los folículos pilosos.

Según otro de sus aspectos, la presente invención tiene por tanto por objeto una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula M_1 -L- M_2 según la invención o una de sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico, opcionalmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado: oral, sublingual, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, transdérmico, transmucoso, local o rectal.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden administrarse principalmente por vía oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, transmucosa, local o rectal.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, los principios activos pueden administrarse en formas unitarias de administración, mezclados con soportes farmacéuticos clásicos. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden por ejemplo comprimidos opcionalmente divisibles, cápsulas, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales.

Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un vehículo farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, goma arábiga o

análogos. Se pueden recubrir los comprimidos de sacarosa o de otras materias apropiadas o incluso se pueden tratar de forma que tengan una actividad prolongada o retardada y que liberen de forma continua una cantidad predeterminada de principio activo.

5 Se obtiene una preparación en cápsulas mezclando el ingrediente activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en las cápsulas blandas o duras.

Una preparación en forma de jarabe o de elixir puede contener el ingrediente activo conjuntamente con un edulcorante preferentemente acalórico, metilparabeno y propilparabeno como antisépticos, así como un agente saborizante y un colorante apropiado.

10 Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo mezclado con agentes de dispersión o agentes humectantes o agentes de puesta en suspensión, como la polivinilpirrolidona, asimismo con edulcorantes o correctores de gusto.

El principio activo también puede formularse en forma de microcápsulas, eventualmente con uno o varios soportes o aditivos.

15 En las composiciones farmacéuticas según la presente invención, el principio activo puede estar también en forma de complejo de inclusión en ciclodextrinas, sus éteres o sus ésteres.

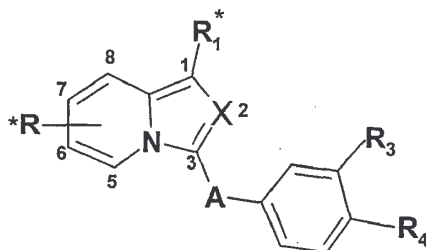
La cantidad de principio activo a administrar depende, como siempre, del grado de progresión de la enfermedad, de la edad y del peso del paciente así como de la vía de administración.

20 La presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica tal como se ha definido más arriba útil en el tratamiento de la isquemia cardíaca, tratamiento de las enfermedades asociadas a un estrechamiento o a una obstrucción de las arterias o de las arteritas, tratamiento de las anginas de pecho, tratamiento de la tromboangiitis obliterante, tratamiento de la aterosclerosis, tratamiento de la inhibición de la restenosis después de angioplastia o endoarterectomía, tratamiento de la cicatrización, tratamiento para la regeneración muscular, tratamiento para la supervivencia de los mioblastos, tratamiento de la nocicepción y tratamiento del dolor crónico, tratamiento de la neuropatía periférica, tratamiento para mejorar la supervivencia del trasplante de páncreas bioartificial en el
 25 paciente diabético, tratamiento de disminución del colesterol asociada a una disminución de la adiposidad, tratamiento para mejorar la revascularización de injertos y la supervivencia de injertos, tratamiento de la degeneración retiniana, tratamiento de la retinitis pigmentaria, tratamiento de la osteoartritis, tratamiento de la pre-eclampsia, tratamiento de las lesiones vasculares y del síndrome de distrés respiratorio agudo, tratamiento de la protección ósea, o tratamiento de la protección de los folículos pilosos.

30 Tabla de los ejemplos:

M₁-L-M₂

con M de fórmula general como a continuación:




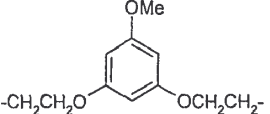

Para los ejemplos descritos a continuación, A representa un radical CO.


35 Cuando R se define como un radical 8-O*, 6-O*, esto significa que R representa un radical hidroxilo en posición 8 ó 6 del heterociclo. Cuando R se define como un radical 7-CONH* esto significa que R representa un radical amido en posición 7 del heterociclo.

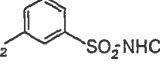
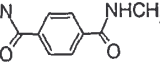
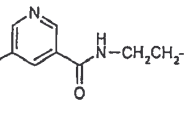
Homodímeros

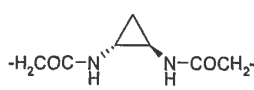
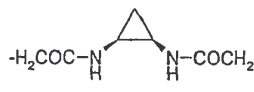
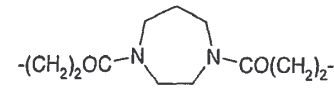
Ej	R	R1	X	R ₃	R ₄	L	Sal	PF(°C) MH ⁺ /RT (min) °
1	8-O*	OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₆ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 1,5 H ₂ O	265 °C
2	8-O*	OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₅ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 3,6 H ₂ O	201 °C
3	8-O*	OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₄ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 5,45 H ₂ O	162 °C
4	8-O*	OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 4,8 H ₂ O	239 °C
5	8-O*	OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 2,5 H ₂ O	252 °C
6	8-O*	OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	2 Na, 7,45 H ₂ O	258 °C
7	8-O*	OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₁₁ NHCOCH ₂ -	2 Na, 3,5 H ₂ O	220 °C
8	8-O*	Ph-3- CO ₂ H	N	-OCH ₃	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₅ CH ₂ CH ₂ -	2Na,5H ₂ O	209 °C
9	8-O*	4-piridina	N	-OCH ₃	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₅ CH ₂ CH ₂ -	2,4 HCl 8,6 H ₂ O	184 °C
10	8-O*	H	N	-OCH ₃	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₅ CH ₂ CH ₂ -	2 HCl, 5 H ₂ O	80 °C
11	6-O*	OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₆ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 7,4 H ₂ O	181 °C
12	6-O*	OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₅ CH ₂ CH ₂ -	2Na,6H ₂ O	261-270 °C
13	6-O*	OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₄ CH ₂ CH ₂ -	2Na,5H ₂ O	255-260 °C
14	6-O*	OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₂ CH ₂ -	2Na,5H ₂ O	232 °C
15	6-O*	OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 6,95 H ₂ O	297-300 °C
16	6-O*	OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	2Na,5H ₂ O	294-300 °C
17	H	OCH ₃	CPh- 4-O*	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₅ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 7,5 H ₂ O	174 °C
18	H	OCH ₃	CPh- 4-O*	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₅ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 6,5 H ₂ O	168 °C

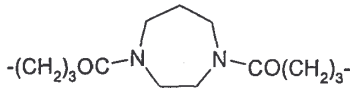
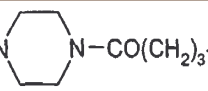
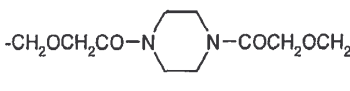
Ej	R	R1	X	R ₃	R ₄	L	Sal	PF(°C) MH ⁺ /RT (min) °
19	H	OCH ₃	CPh- 3-O*	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₅ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 2,65 H ₂ O	197 °C
20	H	OCH ₃	CPh- 3-O*	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₅ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 4,5 H ₂ O	198 °C
21	H	O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₅ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 5,5 H ₂ O	224 °C
22	H	O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₅ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 4 H ₂ O	165 °C
23	H	O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₄ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 4 H ₂ O	186 °C
24	H	O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₂ CH ₂ -	2Na,5H ₂ O	226 °C
25	H	O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 4 H ₂ O	244 °C
26	H	O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	2 Na, 4 H ₂ O	277 °C
27	H	-OCH ₂ Ph- 3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 2,65 H ₂ O	188 °C
28	H	-OCH ₂ Ph- 4-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 3 H ₂ O	247 °C
29	H	-OCH ₂ Ph- 4-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	(CH ₂) ₈	2 Na, 3,5 H ₂ O	239 °C
30	H	-OCH ₂ Ph- 3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	2 Na, 3 H ₂ O, + 1 acetona	296 °C
31	H	O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	2 Na, 3 H ₂ O	320 °C
32	H	O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₃ NHCOCH ₂ -	2Na,5H ₂ O	264 °C
33	H	NH*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₄ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 4 H ₂ O	193 °C
34	H	- NHCOPh- 3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	(CH ₂) ₈	2 Na, 5 H ₂ O + 0,35 DMF	263 °C
35	H	- NHCOPh- 3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₅ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 5 H ₂ O, + 0,5 acetona	252 °C

Ej	R	R1	X	R ₃	R ₄	L	Sal	PF(°C) MH ⁺ /RT (min) °
36	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₄ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 5 H ₂ O, + 0,6 acetona	267-269°C
37	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 4,95 H ₂ O	312-314°C
38	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 5 H ₂ O, + 0,5 acetona	300-310°C
39	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	2 Na, 5 H ₂ O, + 0,3 acetona	334-337°C
40	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ -N  -CH ₂ CH ₂ -	2Na,5H ₂ O	326-328 °C.
41	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂		2 Na, 5 H ₂ O, + 0,3 acetona	257-259°C
42	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ NHCO-(CH ₂) ₂ CONHCH ₂ CH ₂ -	2Na,5H ₂ O	355-361°C
43	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ NHCONHCH ₂ CH ₂ -	2 Na, 4 H ₂ O	354-359°C
44	H	NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	2Na,5H ₂ O	339-354°C
45	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₃ NHCOCH ₂ -	2 Na, 4 H ₂ O	358-360°C
46	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₄ NHCOCH ₂ -	2Na,5H ₂ O	343 °C
47	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CO-N  -COCH ₂ -	2Na,6H ₂ O	346-357°C
48	7-CONH*	-Ph-3-CO ₂ H	N	OCH ₃	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₄ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 8 H ₂ O	290-293°C
49	7-	-Ph-3-	N	OCH ₃	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₂	2 Na, 8,5	213 °C

Ej	R	R1	X	R ₃	R ₄	L	Sal	PF(°C) MH ⁺ /RT (min) ^o
	CONH*	CO ₂ H				OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H ₂ O, + 0,2 acetona	
50	7-CO ₂ H	-Ph-3-CONH*	N	OCH ₃	NH ₂	(CH ₂) ₉	2 Na, 4,5 H ₂ O	348-355°C
51	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	(CH ₂) ₂	2 Na, 6,35 H ₂ O	286 °C
52	H	-NHCOPh-3-O*	N	CO ₂ H	NH ₂	(CH ₂) ₈	2 Na, 4,95 H ₂ O	249 °C
53	H	-NHCOPh-3-O*	N	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	2 Na, 7,5 H ₂ O	281-286°C
54	7-CO ₂ H	-NHCOPh-3-O*	N	OCH ₃	NH ₂	(CH ₂) ₈	2 Lys	RT= 15,34 min (Método A)
55	H	-NHCOPh-4-O*	CCH ₃	OCH ₃	NH ₂	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	2HCl	223 °C
56	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	OCH ₃	NH ₂	-CH ₂ CONHCH ₂ CH(NMe ₂)CH ₂ -NHCOCH ₂ -	2 HCl 4,5 H ₂ O	183 °C
57	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	OCH ₃	NH ₂	-CH ₂ CONHCH ₂ CH(CH ₂ NMe ₂)-CH ₂ NHCOCH ₂ -	3 HCl 7,5 H ₂ O	194 °C
58	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	OCH ₃	NH ₂	-CH ₂ CONHCH ₂ CH(OH)-CH ₂ NHCOCH ₂ -	2 HCl 7 H ₂ O	202 °C
59	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	OCH ₃	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ N(Me)CH ₂ CH ₂ N(Me)CH ₂ CH ₂ -	2 HCl 1,5 acetona	238°C
60	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	OCH ₃	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ N(Bn)CH ₂ CH ₂ N(Bn)CH ₂ CH ₂ -	2 HCl 6,95 H ₂ O	217 °C
61	H	-NHCOPh-4-O*	CCH ₃	OCH ₃	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ N(Me)CH ₂ CH ₂ N(Me)CH ₂ CH ₂ -	2 HCl 8 H ₂ O	215°C
62	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	OCH ₃	NH ₂	-H ₂ CH ₂ CHN  NHCH ₂ CH ₂ -	2HCl	217 °C

Ej	R	R1	X	R ₃	R ₄	L	Sal	PF(°C) MH ⁺ /RT (min)	o
63	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	OCH ₃	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ NHCOCONHCH ₂ CH ₂ -	-	225°C	
64	H	-NHCOPh-4-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	2Na, 5H ₂ O	290-297°C	
65	H	-NHCOPh-4-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ -	2 Na, 11 H ₂ O	296-300°C	
66	H	-NHCOPh-4-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 7 H ₂ O	292-294°C	
67	H	-NHCOPh-4-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 4,5 H ₂ O	308-310°C	
68	H	-NHCOPh-4-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	2Na, 5H ₂ O	320-322°C	
69	H	-NHCOPh-4-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	(CH ₂) ₃	2 Na, 7,5 H ₂ O	283 °C	
70	H	-NHCOPh-4-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	(CH ₂) ₂	2 Na, 4,95 H ₂ O	306 °C	
71	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	H	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	2 Na, 4,2 H ₂ O	330-339°C	
72	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ NH-SO ₂ -  -SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ -	2 Na 8 H ₂ O	308 °C	
73	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ CONH-CH ₂ CH ₂ -	2 Na 7 H ₂ O	289 °C	
74	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-H ₂ CH ₂ CHN  NHCH ₂ CH ₂ -	2 Lys 6 H ₂ O	224°C	
75	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ -N  -CH ₂ CH ₂ -	2 Lys 8 H ₂ O	214 °C	
76	H	-	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CON(Me)CH ₂ CH ₂ -	2 Lys	MH+= 1027	

Ej	R	R1	X	R ₃	R ₄	L	Sal	PF(°C) MH ⁺ /RT (min)	o
		NHCOPh-3-O*				N(Me)COCH ₂ -		RT=11,22 min (Método A)	
77	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂		2 Na 6,5 H ₂ O	305 °C	
78	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂		2 Na 7,5 H ₂ O	297 °C	
79	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONHCH ₂ NHCOCH ₂ -	2 Lys 10 H ₂ O	209 °C	
80	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ N(Me)CH ₂ CH ₂ N(Me)CH ₂ CH ₂ -	2 Lys 9 H ₂ O	198 °C	
81	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ CH ₂ -	2 Lys	MH ⁺ = 871,43 RT=1,24 min (Método B)	
82	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₂ N(CH ₃)COCH ₂ CH ₂ -	2 Lys	MH ⁺ = 959,51 RT = 1,30 min (Método B)	
83	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ CH ₂ -	2 Lys	MH ⁺ = 915,46 RT = 1,28 min (Método B)	
84	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂		2 Lys	MH ⁺ = 883,45 RT=1,26 min (Método B)	
85	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ CON(CH ₃)(CH ₂) ₈ N(CH ₃)COCH ₂ CH ₂ -	2 Lys	MH ⁺ = 955,54 RT = 1,50 min (Método B)	
86	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₉	-CH ₂ CH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ CH ₂ -	2 Lys	MH ⁺ = 885,50 RT=1,49 min (Método B)	
87	H	NHCO*	CCH ₃	COP ₂ H	NH ₂	-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₃ -	2 Lys	MH ⁺ = 987,58 RT=1,32 min (Método B)	
88	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃)(CH ₂) ₈ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₃ -	2 Lys	MH ⁺ = 983,62 RT=1,47 min (Método B)	

Ej	R	R1	X	R ₃	R ₄	L	Sal	PF (°C) MH ⁺ /RT (min)
89	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃) (CH ₂) ₆ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₃ -	2 Lys	MH ⁺ = 955,58 RT=1,39 min (Método B)
90	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₃ -	2 Lys	MH ⁺ = 943,51 RT = 1,35 min (Método B)
91	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃) (CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₃ -	2 Lys	MH ⁺ = 899,52 RT = 1,32 min (Método B)
92	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂) ₃ OC-N ₇ -CO(CH ₂) ₃ - 	2 Lys	MH ⁺ = 911,48 RT=1,29 min (Método B)
93	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ OCH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₂ N(CH ₃)COCH ₂ OCH ₂ -	2 Lys	MH ⁺ = 991,54 RT=1,33 min (Método B)
94	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ OCH ₂ CON(CH ₃)(CH ₂) ₈ N(CH ₃)COCH ₂ OCH ₂ -	2 Lys	MH ⁺ = 987,53 RT=1,50 min (Método B)
95	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ OCH ₂ CON(CH ₃)(CH ₂) ₆ N(CH ₃)COCH ₂ OCH ₂ -	2 Lys	MH ⁺ = 959,50 RT = 1,40 min (Método B)
96	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ OCH ₂ CON(CH ₃)(CH ₂) ₃ N(CH ₃)COCH ₂ OCH ₂ -	2 Lys	MH ⁺ = 917,57 RT=1,43 min (Método B)
97	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂) ₃ CO-N ₆ -CO(CH ₂) ₃ - 	2 Lys	MH ⁺ = 897,35 RT=1,36 min (Método B)
98	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ OCH ₂ CO-N ₆ -COCH ₂ OCH ₂ - 	2 Lys	MH ⁺ = 901,54 RT = 1,43 min (Método B)
99	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂) ₄ CON(CH ₃) (CH ₂) ₃ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₄ -	2 Lys	MH ⁺ = 941,65 RT = 1,53 min (Método B)
100	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) (CH ₂) ₆ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₂ -	2 Lys	MH ⁺ = 926,17 RT = 1,73 min (Método C)
101	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ OCH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ - OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ OCH ₂ -	2 Lys	MH ⁺ = 947,37 RT = 1,33 min (Método B)
102	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂) ₄ CON(CH ₃)	2 Lys	MH ⁺ = 927,63 RT=1 45 min

Ej	R	R1	X	R ₃	R ₄	L	Sal	PF(°C) MH ⁺ /RT (min) ^o
						(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₄ -		(Método B)
103	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃) (CH ₂) ₃ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₃ -	2 Lys	MH+= 913,61 RT=1,45 min (Método B)
104	H	NHCO*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ OCH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ - N(CH ₃)COCH ₂ OCH ₂ -	2 Lys	MH+= 903,56 RT = 1,38 min (Método B)
105	H	- NHCOPh- 3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONHCH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ -	2 Na, 6,2 H ₂ O	313-318°C
106	H	-Ph-4-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 4 H ₂ O	257°C
107	H	-Ph-4-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 4 H ₂ O	245 °C
108	H	-Ph-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 4 H ₂ O	258 °C
109	H	-Ph-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 2,5 H ₂ O	236 °C
110	H	-Ph-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	2 Na, 4 H ₂ O	237 °C
111	H	-Ph-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₆ NHCOCH ₂ -	2Na,5H ₂ O	224°C
112	H	-Ph-4-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₆ NHCOCH ₂ -	2 Na, 3 H ₂ O	241 °C
113	H	-Ph-4-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	2Na,6H ₂ O	279 °C
114	6-OCH ₂ - CH ₂ NH*	OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-COCH ₂ OCH ₂ CONHCH ₂ - CH ₂ NHCOCH ₂ OCH ₂ CO-	2 Lys	MH+=1023,41 RT=1,44 min (Método B)
115	6-OCH ₂ - CH ₂ NH*	OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-COCH ₂ OCH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ O CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ OCH ₂ CO-	2 Lys	MH+= 1067,42 RT=1,48 min (Método B)
116	6-OCH ₂ - CH ₂ NH*	OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-COCH ₂ OCH ₂ CONH(CH ₂ CH ₂ O) ₂ - CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ OCH ₂ CO-	2 Lys	MH+= 1111,46 RT=1,46min (Método B)

Heterodímeros

Ej	R	R ₁	X	R ₃	R ₄	L	Sal	PF (°C)
117	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	2Na, 6H ₂ O	278 °C
	H	-NHCOPh-3-O*	N	CO ₂ H	NH ₂			
118	H	-NHCOPh-3-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	2 Lys, 9,5 H ₂ O	213 °C
	H	-NHCOPh-4-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂			
119	H	-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₆ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 4,5 H ₂ O	280 °C
	8-O*	-OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂			
120	8-O*	-OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₆ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 6,4 H ₂ O, + 0,1 acetona	274 °C
	6-O*	-OCH ₃	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂			
121	H	-O*	CCH ₃	CO ₂ H	NH ₂	-(CH ₂ CH ₂ O) ₆ CH ₂ CH ₂ -	2 Na, 8 H ₂ O	196 °C
	H	-OCH ₃	CPh-4-O*	CO ₂ H	NH ₂			

Los siguientes ejemplos, dados como no limitantes, ilustran la presente invención.

En el texto que sigue:

- 5
- Los espectros de masas se registraron en equipos de cromatografía (Alliance 2695 Waters, detector PDA) y acoplados a un espectrómetro de masas (ZQ Waters o Tof Waters). Las separaciones cromatográficas se realizaron en fase inversa C18 a pH=7 o a pH=3. Los productos detectados en espectrometría de masas se ionizaron en electropulverización positiva (ES+).

Los productos caracterizados por su masa (MH⁺) y sus tiempos de retención (RT) se analizaron bien por:

- 10
- el **Método A**: los espectros de masas se registraron en un equipo de cromatografía (Agilent serie 1100) acoplado a un espectrómetro de masas (MSD Agilent serie 1100). Las separaciones cromatográficas se realizaron en fase inversa C18 a pH=7 según las condiciones siguientes:
 - Columna: X terra MS C18 (2,1x50 mm) 3,5 µm
 - Eluyente A: tampón acetato de amonio pH=7,0 (10mM)
 - Eluyente B: acetonitrilo
- 15
- Gradiente: 0% a 90% de B en 30 min
 - Caudal: 0,4 ml/min.

- Inyección: 2 µl – disolución a 0,5mg/ml en DMSO
- Detección UV: 220 nm.
- Temperatura de la columna: 30 °C

Los productos detectados en espectrometría de masas se ionizaron en electropulverización positiva (ES+).

- 5
- el **Método B**: los espectros de masas se registraron en un equipo de cromatografía (Waters 1525) acoplado a un espectrómetro de masas (Electrospray time-of flight mass spectrometer Waters LCT). Las separaciones cromatográficas se realizaron en fase inversa C18 según las condiciones siguientes:

- Columna: YMC-Pack J'Sphere ODS H80, (33 x 2,1 mm) 4µm, 80Å
- Eluyente A: 0,05% ácido trifluoroacético acuoso

- 10
- Eluyente B: 0,05% ácido trifluoroacético en acetonitrilo
 - Gradiente: 5% B a 95% B en 3,4 minutos
 - Caudal: 1 ml/min

- Inyección: 1 µl (disolución 10 mM en DMSO)
- Detección UV: 220 y 254 nm

- 15
- Temperatura de la columna: temperatura ambiente

Los productos detectados en espectrometría de masas se ionizaron en electropulverización positiva (ES+).

- 20
- el **Método C**: los espectros de masas se registraron en un equipo de cromatografía (Waters 2795) acoplado a un espectrómetro de masas (Electrospray quadrupole mass spectrometer (Waters Ultima). Las separaciones cromatográficas se realizaron en fase inversa C18 según las condiciones siguientes:

- Columna: YMC-Pack J'Sphere ODS H80, (33 x 2,1 mm) 4µm, 80Å
- Eluyente A: 0,1% ácido fórmico acuoso
- Eluyente B: 0,08% ácido fórmico en acetonitrilo

- 25
- Gradiente: 5% B a 95% B en 2,5 minutos
 - Caudal: 1,3 ml/min.

- Inyección: 20 µl (disolución 2 mM en DMSO)
- Detección UV: 220 y 254 nm

- Temperatura de la columna: temperatura ambiente

- 30
- Los productos detectados en espectrometría de masas se ionizaron en electropulverización positiva (ES+).

- el **Método D**: los espectros de masas se registraron en un equipo de cromatografía (Agilent serie 1100) acoplado a un espectrómetro de masas (MSD Agilent serie 1100). Las separaciones cromatográficas se realizaron en fase inversa C18 según las condiciones siguientes:

- Columna: YMC-Pack J'Sphere ODS H80, (20 x 2,1 mm) 4µm
- 5 □ Eluyente A: 0,05% ácido trifluoroacético acuoso
- Eluyente B: acetonitrilo
- Gradiente: 96% A a 95% B en 2 minutos, 95% B hasta 2,40 min después 96 % A a 2,45 min
- Caudal: 1 ml/min
- Inyección: 2 µl – disolución a 0,5mg/ml en DMSO
- 10 □ Detección UV: DAD 220, 254, 324 nm.
- Temperatura de la columna: 30 °C

Los productos detectados en espectrometría de masas se ionizaron en electropulverización positiva (ES+).

- Los puntos de fusión se determinan en el equipo Büchi B-540.
- 15 • Los espectros de RMN de protón se registraron mediante un espectrómetro AVANCE 250 BRUKER y AVANCE 400 BRUKER. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm respecto al DMSO utilizado como referencia interna. Las abreviaturas utilizadas para la multiplicidad de las señales son respectivamente: s, d, t, q y m para singlete, doblete, triplete, cuadruplete y multiplete. Los espectros de RMN-¹H se realizan en (CD₃)₂SO.
- 20 • Las purificaciones mediante cromatografía flash se realizaron mediante sílice Merck 60 (15 - 40 µm). Las purificaciones mediante cromatografía de exclusión estérica se realizaron mediante gel SephadexTM LH20 Amersham Biosciences.

Ejemplo 1: Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-8,3-diiil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

25 Etapa A: 3-(Benciloxi)-2-(clorometil)piridina

Se añaden 25,2 ml de cloruro de tionilo a la disolución de 40 g (0,19 moles) de 3-(benciloxi)-2-(hidroximetil)piridina (CAS 6059-29-6 ; Desideri, N; Sestili, I; Manarini, S; Cerletti, C; Stein ; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.; 26 (4) 1991; 455-460) en 265 ml de diclorometano. La disolución se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se concentra a sequedad. El resto obtenido se pone en disolución en agua. Se añade bicarbonato de sodio hasta la obtención de una disolución con pH neutro. La disolución acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a sequedad. Se obtienen 41 g (95 %) de un aceite marrón.

MH⁺ = 234,2

Etapa B: 3-(Benciloxi)-2-(metoximetil)piridina

35 A la disolución de metilato de sodio preparada mediante la adición de 5,2 g (0,23 moles) de sodio a 150 ml de metanol, se añade la disolución de 41 g (0,18 moles) de 3-(benciloxi)-2-(clorometil)piridina en 100 ml de metanol. Después de calentar a reflujo durante 3 horas bajo nitrógeno, la disolución se concentra a sequedad. El aceite obtenido se recoge en agua y se extrae con acetato de etilo. La disolución orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a sequedad. Se obtienen 39 g (97 %) de un aceite marrón.

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 8,15 (1H, d), 7,30-07,55 (7H, m), 5,22 (2H, s), 4,55 (2H, s), 3,31 (3H, s).

Etapas C: 8-(Benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizina

5 La mezcla de 17,2 g (75,0 mmoles) de 3-(benciloxi)-2-(metoximetil)piridina, 17,4 g (0,19 moles) de cloroacetona y 16,3 g (0,19 moles) de bromuro de litio en 140 ml de acetonitrilo se calienta a reflujo durante 24 horas. Se vierte el medio de reacción en agua y se lava la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se concentra a sequedad para proporcionar 22,9 g de un aceite marrón.

10 A la disolución de la piridina cuaternizada en 260 ml de acetonitrilo calentada a reflujo, se añaden 29 ml (0,19 moles) de trietilamina. La disolución se calienta a reflujo durante 3 horas y se concentra a sequedad. Se recoge el resto en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 14,3 g de un aceite verde utilizado tal cual en la etapa de acilación.

MH⁺ = 268,2

Etapas D: 5-[[8-(Benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de metilo

15 A la disolución de 13,2 g (49,4 mmoles) de 8-(benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizina en 165 ml de diclorometano, se añaden 4,4 ml (54,3 mmoles) de piridina y 15,0 g (48,4 mmoles) de 5-(clorocarbonil)-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) bajo argón. El medio de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluye con diclorometano y se lava esta disolución orgánica con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de concentrar bajo presión reducida, el sólido obtenido se recoge en etanol, se filtra y se lava con etanol para proporcionar 16,2 g (61%) de un polvo naranja.

20 MH⁺ = 541,5 ; punto de fusión: 214°C

Etapas E: 2-Amino-5-[[8-(benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil]benzoato de metilo

25 Se añaden 1,15 g (8,33 mmoles) de carbonato de potasio a la disolución de 0,90 g (1,67 mmoles) de 5-[[8-(benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de metilo en 100 ml de metanol y 100 ml de diclorometano. La mezcla se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. El precipitado amarillo formado se filtra, se lava abundantemente con agua y se seca para proporcionar 0,61 g (83%) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 445,5 ; punto de fusión: 174°C

Etapas F: 2-Amino-5-[[8-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil]benzoato de metilo

30 La mezcla de 2,0 g (4,5 mmoles) de 2-amino-5-[[8-(benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil]benzoato de metilo y de 0,42 g (6,75 mmoles) de formiato de amonio en presencia de 1,0 g de paladio sobre carbón (10%) en 20 ml de N,N-dimetilformamida, se agita durante 12 horas a temperatura ambiente bajo argón. Se filtra la mezcla bajo nitrógeno y se concentra a sequedad para obtener 1,51 g de un aceite rojo. El producto se degrada al contacto con el aire.

MH⁺ = 355,3

Etapas G: 3,3'-[[3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-8,3-diil)carbonil]]bis(6-aminobenzoato de metilo)

40 A la disolución de 1,30 g (3,66 mmoles) de 2-amino-5-[[8-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil]benzoato de metilo en 12 ml de tetrahidrofurano, se añaden gota a gota, 8,0 ml (4,02 mmoles) de hexametildisililamiduro de potasio (disolución 0,5 M en tolueno) a -20 °C bajo argón. Se observa la formación de un precipitado rojo. Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se añaden 6 ml de N,N-dimetilformamida y 1,0 g (1,83 mmoles) de 1,20-diyodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano (Ejemplo R1). Se agita la disolución a 40°C durante 18 horas. Se vierte el medio de reacción en una disolución de ácido clorhídrico (1 M) y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano). Se obtienen 0,92 g (50 %) de un sólido verde.

45 MH⁺ = 999,8 ; punto de fusión: 199 °C

Etapas H: Sal disódica de 3,3'-[3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-8,3-diil)carbonil]]bis(ácido 6-aminobenzoico)

Se añaden 1,35 ml de sosa (1 M) a la disolución de 0,45 g (0,45 mmoles) del dímero obtenido en la etapa E anterior en 4,5 ml de 1-metil-2-pirrolidinona. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 2 días. El medio de reacción se vierte en 150 ml de acetona. El precipitado amarillo se filtra y se seca para proporcionar 356 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 1,5 H₂O).

punto de fusión: 265 °C

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 8,61 (2H, d), 8,15 (2H, d), 7,30-8,00 (4H, ancho s), 7,36 (2H, d), 6,53-6,61 (4H, m), 6,38 (2H, dd), 4,20-4,25 (4H, m), 3,83-3,87 (4H, m), 3,78 (6H, s), 3,63-3,67 (4H, m), 3,47-3,57 (16H, m), 1,94 (6H, s).

10 Ejemplos 2 a 6

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas G y H del Ejemplo 1, se preparan los Ejemplos 2 a 6 por dimerización del 2-amino-5-[(8-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (Etapa F del Ejemplo 1) con los derivados diyodados adecuados (Ejemplos R2 a R6).

15 Ejemplo 7: Sal disódica de 3,3'-[undecano-1,11-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-8,3-diil)carbonil]]bis(ácido 6-aminobenzoico)**Etapas A: 2-Amino-5-[(8-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo**

A la disolución de 1,50 g (4,23 mmoles) de 2-amino-5-[(8-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (Etapa F del Ejemplo 1) en 15 ml de tetrahidrofurano a -20 °C bajo argón, se añaden, gota a gota, 5,4 ml (9,31 mmoles) de hexametildisililamiduro de potasio (disolución 0,5 M en tolueno) y 0,69 ml (4,66 mmoles) de 2-bromoacetato de terc-butilo. Se agita durante 2 horas dejando que la mezcla alcance la temperatura ambiente. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El aceite obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol = 100/0 a 90/10). Se obtienen 1,26 g (64 %) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 469,5 ; punto de fusión: 188 °C

Etapas B: Ácido ({3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-1-metoxi-2-metilindolizin-8-il}oxi)acético

Se agita la disolución de 0,68 g (1,45 mmoles) de 2-amino-5-[(8-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 4,44 ml de ácido trifluoroacético y 7 ml de diclorometano. Después de 48 horas de agitación a temperatura ambiente, se concentra el medio de reacción a sequedad y se recoge el sólido rojo obtenido en éter etílico. Se filtra el sólido en suspensión y se seca a 50 °C en vacío para obtener 0,58 g (95%) de un polvo naranja.

MH⁺ = 413,4 ; punto de fusión: 164 °C

Etapas C: 3,3'-[Undecano-1,11-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-8,3-diil)carbonil]]bis(6-aminobenzoato de metilo)

A la disolución de 0,66 g (1,59 mmoles) del ácido ({3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-1-metoxi-2-metilindolizin-8-il}oxi)acético en 8 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden sucesivamente 0,33 ml (2,38 mmoles) de trietilamina y 0,56 g (1,75 mmoles) de TBTU (O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato) y 0,148 g (0,79 mmoles) de 1,11-diaminoundecano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 días, se diluye con acetato de etilo, se lava con una disolución de bicarbonato de sodio saturada y con una disolución de cloruro de sodio saturada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (N,N-dimetilformamida) y se obtienen 0,18 g (23%) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 975,5

45 Etapas D: 3,3'-[Undecano-1,11-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-8,3-diil)carbonil]]bis(ácido 6-aminobenzoico)

Se añaden 0,35 ml de sosa (1 M) a la disolución de 0,17 g (0,18 mmoles) del dímero obtenido en la etapa C anterior en 1 ml de 1-metil-2-pirrolidinona. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 3 días. Se vierte el medio de

reacción en una disolución acuosa de hidrógenosulfato de potasio. El precipitado amarillo se filtra, se seca y se purifica mediante cromatografía FPLC en gel C8 Kromasyl 10 μ [gradiente metanol / disolución acuosa de acetato de amonio 0,017 M / acetonitrilo = 5/95/0 a 45/5/50]. Se obtienen 28 mg de un polvo amarillo.

MH⁺ = 947,7

5 Etapa E

A la suspensión de 27 mg (0,03 mmoles) del diácido carboxílico obtenido en la Etapa D anterior en 3 ml de metanol, se añaden 60 μ l de sosa (1 M). Se concentra la disolución y se recoge el sólido obtenido con acetona. Se filtra la parte insoluble y se seca en vacío a 50°C para obtener 17 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 3,5 moles de agua). Punto de fusión: 220 °C

10 ¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 8,61 (2H, d), 8,14 (2H, s), 7,98 (2H, t), 7,50-8,00 (4H, ancho s), 7,37 (2H, d), 6,53-6,60 (4H, m), 6,35 (2H, dd), 4,67 (4H, s), 3,81 (6H, s), 3,18 (4H, dd), 1,96 (6H, s), 1,40-1,50 (4H, m), 1,20-1,30 (14H, m)

Ejemplo 8: Sal disódica del diácido 3,3'-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis{oxi[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-8,1-diil]})benzoico

15 **Etapa A:** 3,3'-(3,6,9,12,15-Pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis{oxi[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-8,1-diil]})dibenzoato de metilo

20 A 1,6 g (3,83 mmoles) de 3-[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)-8-hidroxiimidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2006097625) en disolución en 15 ml de *N,N*-dimetilformamida a 0°C, se añaden 0,2 g (4,60 mmoles) de hidruro de sodio (60% en dispersión en aceite) por partes y al cabo de 10 minutos 0,25 g (1,92 mmoles) de 1,17-diyodo-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano (Ejemplo R2). Se agita a 60°C durante 6 horas. El medio de reacción se vierte en una disolución de ácido clorhídrico (0,1 M). El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca a 50°C en vacío. Después de purificar mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/acetona = 95/5 a 75/25), se obtienen 0,6 g (29%) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 1081,7 ; punto de fusión: 80,2 °C

25 **Etapa B:** Diácido 3,3'-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis{oxi[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-8,1-diil]})benzoico

30 La disolución de 0,4 g (0,37 mmoles) del dímero obtenido en la Etapa A anterior en 0,92 ml de sosa (1 M) y 7,4 ml de sulfóxido de dimetilo, se calienta a 100 °C durante 5 minutos. Después de enfriar, se vierte en 200 ml de agua que contienen 0,13 g de hidrógenosulfato de potasio. El precipitado obtenido se filtra, se lava y se seca a 50°C en vacío. Se obtienen 0,36 g (92 %) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 1053,4

Etapa C

35 Se añaden 0,60 ml de sosa (1 M) a la disolución de 0,323 g (0,31 mmoles) del dímero obtenido en la etapa B anterior en 30 ml de metanol. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca en vacío a 50°C para proporcionar 0,33 g de un polvo amarillo (sal disódica, 5 moles de agua).

punto de fusión: 209,6 °C

40 ¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 400MHz]: 9,33 (2H, d), 8,44 (2H, s), 8,19 (2H, s), 8,13 (2H, d), 7,87 (2H, d), 7,82 (2H, d), 7,32 (2H, dd), 7,03 (2H, dd), 6,71 (4H, m), 5,79 (4H, s), 4,20-4,30 (4H, m), 3,90 (6H, s), 3,70-3,85 (4H, dd), 3,30-3,50 (16H, m)

Ejemplo 9:

45 Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A a C del Ejemplo 8, se prepara el Ejemplo 9 por dimerización de la (4-amino-3-metoxifenil)(8-hidroxi-1-piridin-4-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-il)metanona (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2006097625 para la preparación de 3-[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)-8-hidroxiimidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoato de metilo) con el derivado diyodado adecuado (Ejemplo R2).

Ejemplo 10: Clorhidrato de la [3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis(oxiimidazo[1,5-a]piridin-8,3-diil)]bis[(4-amino-3-metoxifenil)metanona]**Etapa A: [3,6,9,12,15-Pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis(oxiimidazo[1,5-a]piridin-8,3-diil)]bis[(4-amino-3-metoxifenil)metanona]**

- 5 Siguiendo el proceso descrito en la Etapa A del Ejemplo 8, se prepara el Ejemplo 10 a partir de (4-amino-3-metoxifenil)(8-hidroximidazo[1,5-a]piridin-3-il)metanona (descrita en la solicitud de patente WO2006097625) con el 1,17-diiodo-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano (Ejemplo R2). Después de purificar mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente diclorometano/acetona = 90/10 a 70/30), se obtienen 0,93 g (27%) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 813,5,

10 Etapa B

Se añaden 0,92 ml de éter etílico clorhídrico (1M) a la suspensión de 0,25 g (0,31 mmoles) del dímero obtenido en la Etapa anterior en 6 ml de metanol. Se concentra la mezcla a sequedad, se recoge el sólido en éter etílico, se filtra y se seca a 50°C en vacío para obtener 0,22 g de un polvo amarillo (dihidrocloruro, 5 moles de agua).

punto de fusión: 209 °C

- 15 ¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 400MHz]: 9,23 (2H, d), 8,21 (2H, dd), 7,90 (2H, s), 7,74 (2H, s), 7,03 (2H, dd), 6,80 (2H, d), 6,71 (2H, d), 4,00-5,00 (4H, ancho s), 4,30-4,35 (4H, m), 3,80-3,90 (8H, m), 3,60-3,70 (4H, m), 3,45-3,60 (12H, m)

Ejemplo 11: Sal disódica de 3,3'-[3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-6,3-diil)carbonil]]bis(ácido 6-aminobenzoico)**Etapa A: 5-(Benciloxi)-2-(metoximetil)piridina**

- 20 A la disolución de metilato de sodio preparada mediante la adición de 6,4 g (0,28 moles) de sodio a 150 ml de metanol, se añaden 50 g (0,21 moles) de la 5-benciloxi-2-clorometil-piridina (CAS 127590-90-3 ; D. I. Scopes, N. F. Norman, D. E. Bays, D. Belton, J. Brain et al., J. Med. Chem., 1992, 35, 490-501) en disolución en 150 ml de metanol. Después de calentar a reflujo durante 3 horas bajo nitrógeno, la disolución se concentra a sequedad. El aceite obtenido se recoge en acetato de etilo. La disolución se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a sequedad. Se obtienen 46 g (94 %) de un aceite marrón.

MH⁺ = 230,1

Etapa B: 6-(Benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizina

- 30 A la suspensión de 22 g (0,25 moles) de bromuro de litio y 20 ml (0,25 moles) de cloroacetona en 250 ml de etanol a temperatura ambiente, se añaden, gota a gota, 22,5 g (0,098 moles) de 5-(benciloxi)-2-(metoximetil)piridina en disolución en 10 ml de etanol a temperatura ambiente. La mezcla se lleva a reflujo durante 17 horas y se concentra a sequedad. Se recoge con acetato de etilo y se extrae con agua. La fase acuosa que contiene la piridina cuaternizada, se lava con acetato de etilo y se concentra a sequedad.

- 35 Se obtiene un aceite marrón que se pone en disolución en una mezcla de 400 ml de acetonitrilo y 13 ml de etanol. La disolución se lleva a reflujo antes de añadir, gota a gota, 41 ml (0,30 moles) de trietilamina. La mezcla se mantiene 2 horas 30 a reflujo. El medio de reacción es de color marrón oscuro homogéneo. Se concentra, se recoge con acetato de etilo y se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentra a sequedad. Se obtienen 12,8 g de un sólido marrón verde que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

- 40 MH⁺ = 268,1

Etapa C: 6-[[6-(Benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil]-2-fenil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

- 45 A la disolución de 12,8 g (47,9 mmoles) de 6-(benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizina en 160 ml de diclorometano se añaden 10 ml (71,8 mmoles) de trietilamina y 15 g (52,7 mmoles) de cloruro de 4-oxo-2-fenil-4H-3,1-benzoxazin-6-carbonilo en partes a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. El medio de reacción se agita durante 2 horas y se filtra. El sólido obtenido se lava con diclorometano, con éter diisopropílico y se seca. Se obtienen 17,8 g (83 %) de un polvo naranja.

MH⁺ = 517,3; punto de fusión: 224,6°C (descomposición)

Etapas D: Ácido 2-Amino-5-[(6-benciloxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil] benzoico

5 A la suspensión de 2,0 g (3,87 mmoles) de 6-[(6-(benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-fenil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona en 15 ml de N-metilo-2-pirrolidona a temperatura ambiente, se añade una disolución de 2,17 g (38,7 mmoles) de hidróxido de potasio en 6 ml de agua. La mezcla se lleva a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, el medio de reacción se vierte en una disolución acuosa de ácido clorhídrico (0,1 M). El precipitado formado se filtra, se lava abundantemente con agua, y con éter diisopropílico. Se obtienen 1,15 g (70%) de un polvo amarillo después de secar en vacío a 50°C.

MH⁺ = 431,4 ; punto de fusión: 246 °C (descomposición)

10 **Etapas E: 2-Amino-5-[(6-benciloxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo**

15 A la mezcla de 1,19 g (2,76 mmoles) del ácido carboxílico obtenido en la Etapa E anterior y de 0,5 g (3,59 mmoles) de carbonato de potasio en 7,0 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 0,34 ml (5,53 mmoles) de yoduro de metilo. La disolución se agita durante 4 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se vierte en una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada. El precipitado formado se filtra y se lava abundantemente con agua y con éter diisopropílico para proporcionar 0,96 g (90 %) de un polvo amarillo después de secar.

MH⁺ = 445,2 ; punto de fusión: 189°C (descomposición)

Etapas F: 2-Amino-5-[(6-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

20 La mezcla de 0,95 g (2,14 mmoles) de 2-amino-5-[(6-benciloxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo, 0,21 g (3,21 mmoles) de formiato de amonio y 0,19 g de paladio sobre carbón al 10% en 12 ml de N,N-dimetilformamida se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Se filtra y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se recoge con éter diisopropílico y se filtra para proporcionar 0,64 g (85%) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 355,3 ; punto de fusión: 216°C

Etapas G: 3,3'-(3,6,9,12,15,18-Hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-6,3-diil)carbonil])bis(6-aminobenzoato de metilo)

25 A la disolución de 0,77 g (1,42 mmoles) de 2-amino-5-[(6-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 30 ml de tetrahidrofurano a -40°C, se añaden 5,68 ml (2,84 mmoles) de bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (0,5M en tolueno). Se forma un precipitado. Se deja que el medio de reacción alcance la temperatura ambiente y se añaden 20 ml de N,N-dimetilformamida y 0,64 g (1,41 mmoles) de 1,20-diiodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano (Ejemplo R1). La disolución se calienta a 60°C durante 24 horas. Se vierte el medio de reacción en una disolución de 30 0,9 g de hidrosulfato de potasio en 100 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El aceite marrón obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente tolueno/acetato de etilo = 100/0 a 0/100). Se obtienen 0,35 g (24 %) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 999,4; punto de fusión: 80 °C

35 **Etapas H**

Se añaden 0,41 ml de sosa (1 M) a la suspensión de 0,20 g (0,21 mmoles) del dímero obtenido en la etapa F anterior en 0,5 ml de metanol. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentra la disolución a sequedad. El sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca en vacío a 50°C para proporcionar 0,14 g de un polvo amarillo (sal disódica, 7,4 moles de agua).

40 punto de fusión: 181°C

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 8,89 (2H, s), 8,11 (2H, s), 7,49 (2H, d), 7,40-8,10 (4H, ancho s), 7,35 (2H, dd), 6,86 (2H, dd), 6,58 (2H, dd), 4,00-4,10 (4H, m), 3,81 (6H, s), 3,70-3,08 (4H, m), 3,20-3,65 (20H, m), 1,94 (6H, s)

Ejemplos 12 a 16

45 Siguiendo los procesos descritos en las Etapas F a H del Ejemplo 11, se preparan los Ejemplos 12 a 16 por dimerización de 2-amino-5-[(6-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (Etapa E del Ejemplo 11) con los derivados diiodados adecuados (Ejemplos R2 a R6).

Ejemplos 17 a 20

5 Siguiendo los procesos descritos en las Etapas F a H del Ejemplo 11, se preparan los Ejemplos 17 y 18 por dimerización de 2-amino-5-[[2-(4-hidroxifenil)-1-metoxiindolizin-3-il]carbonil]benzoato de metilo (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2003084956) y los Ejemplos 19 y 20 por dimerización de 2-amino-5-[[2-(3-hidroxifenil)-1-metoxiindolizin-3-il]carbonil]benzoato de metilo (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2003084956) con los derivados diyodados adecuados (Ejemplos R6 y R5).

Ejemplo 21: Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

10 Siguiendo los procesos descritos en las Etapas F y G del Ejemplo 1, se prepara el Ejemplo 21 por dimerización de 2-amino-5-[(1-hidroxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) con 1,20-diyodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano (Ejemplo R1). Se obtiene la sal disódica (5,5 H₂O).

punto de fusión: 224°C

15 ¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 400MHz]: 9,06 (2H, d), 8,14 (2H, s), 7,55 (2H, d), 7,50-8,00 (4H, ancho s), 7,35 (2H, dd), 6,97 (2H, dd), 6,73 (2H, dd), 6,58 (2H, d), 4,05-4,15 (4H, m), 3,65-3,70 (4H, m), 3,50-3,60 (20H, m), 1,97 (6H, s)

Ejemplos 22: Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis[oxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

20 **Etapas A: 3,3'-{3,6,9,12,15-Pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis[oxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(6-aminobenzoato de metilo)**

A la suspensión de 148 mg (3,39 mmoles) de hidruro de sodio (60% en dispersión en aceite) a temperatura ambiente en 14 ml de *N,N*-dimetilformamida bajo argón a 0°C, se añaden 1,10 g (3,39 mmoles) de 2-amino-5-[(1-hidroxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en partes. Al cabo de 5 minutos, se añaden 0,85 g (1,70 mmoles) de 1,17-diyodo-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano (Ejemplo R2) en disolución en 1 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. El medio de reacción se vierte en una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y a continuación con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente diclorometano/acetato de etilo = 70/30 a 40/60). Se obtienen 0,82 g (60 %) de un polvo amarillo.

30 MH⁺ = 895,6

Etapas B: 3,3'-{3,6,9,12,15-Pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis[oxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

35 Se añaden 1,33 ml de sosa (1 M) a la disolución de 0,50 g (0,56 mmoles) del dímero obtenido en la etapa A anterior en 4 ml de metanol y 2 ml de 1,4-dioxano. Se calienta la disolución a 80°C durante 4 horas. La solución se concentra a sequedad. El resto obtenido se disuelve en agua. Se añaden 0,2 g de hidrógenosulfato de potasio. El precipitado amarillo formado se filtra y se seca para proporcionar 0,42 g (87%) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 867,5

Etapas C

40 El producto se salifica mediante la adición de 0,85 ml de sosa (1 M) a la suspensión de 0,37 g (0,43 mmoles) del diácido carboxílico obtenido en la Etapa B anterior en 50 ml de metanol. La disolución se concentra a sequedad, el sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca en vacío a 50°C. Se obtienen 0,36 g (93%) de un polvo amarillo (sal disódica, 4 H₂O).

punto de fusión: 165,4°C

45 ¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 9,09 (2H, d), 8,16 (2H, s), 7,56 (2H, d), 7,37 (2H, dd), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,98 (2H, dd), 6,73 (2H, dd), 6,61 (2H, d), 4,05-4,15 (4H, m), 3,45-3,70 (20H, m), 2,00 (6H, s)

Ejemplos 23 a 29

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A a C del Ejemplo 22, se preparan los Ejemplos 23 a 29 por dimerización de 2-amino-5-[(1-hidroxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) con los agentes alquilantes adecuados (Ejemplos R3 a R9).

- 5 **Ejemplo 30: Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilenmetilenoxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)**

Etapas A: 2-Amino-5-[(1-[[3-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)bencil]oxi]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

- 10 A la disolución de 0,80 g (2,47 mmoles) de 2-amino-5-[(1-hidroxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 12 ml de tetrahidrofurano, se añaden 5,43 ml (2,71 mmoles) de bis(trimetilsilil)amiduro de potasio a -20°C. Después de 15 minutos, se añaden 1,49 g (4,93 mmoles) de [3-(bromometil)fenoxi]acetato de terc-butilo (CAS 176673-59-9 descrito en la solicitud de patente WO2004014366) en disolución en 2 ml de tetrahidrofurano y se calienta la mezcla a 40°C durante 12 horas. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y a continuación con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Después de purificar mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente tolueno / acetato de etilo = 100/00 a 60/40), se obtienen 0,92 g (61%) de un aceite amarillo.

MH⁺ = 543,3

Etapas B: Ácido {3-[[3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-2-metilindolizin-1-il]oxi]metil]fenoxi}acético

- 20 La disolución de 0,87 g (1,60 mmoles) de 2-amino-5-[(1-[[3-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)bencil]oxi]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 3,0 ml de ácido trifluoroacético y 16 ml de diclorometano a temperatura ambiente se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se lava con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica con una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 0,69 g (88 %) de un sólido verde.

MH⁺ = 489,2

Etapas C: 3,3'-{Etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilenmetilenoxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(6-aminobenzoato de metilo)

- 30 A la disolución de 0,7 g (1,43 mmoles) de ácido {3-[[3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-2-metilindolizin-1-il]oxi]metil]fenoxi}acético en disolución en 5 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 0,4 ml (2,87 mmoles) de trietilamina y 0,67 g (1,50 mmoles) de BOP a 0°C bajo argón. Al cabo de 30 minutos, se añaden 50 µl (0,72 mmoles) de etano 1,2-diamina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (N,N-dimetilformamida) y se obtienen 262 mg (36%) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 1001,4

- 40 **Etapas D: 3,3'-{Etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilenmetilenoxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)**

- Se añaden 0,67 ml de sosa (1 M) a la disolución de 257 mg (0,26 mmoles) del dímero obtenido en la Etapa E anterior en 6 ml de 1-metil-2-pirolidinona. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 3 días. Se vierte el medio de reacción en 100 ml de agua que contienen 99 mg de hidrógenosulfato de potasio. El precipitado se aísla por ultrafiltración y se seca. El resto se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (N,N-dimetilformamida). Se obtienen 193 mg (76%) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 973,7

Etapa E

5 El producto se salifica mediante la adición de 0,37 ml de una disolución molar de sosa a la suspensión de 185 mg (0,19 mmoles) del diácido carboxílico obtenido en la Etapa anterior en 20 ml de metanol. La disolución se concentra a sequedad, el sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca en vacío a 50°C. Se obtienen 113 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 3 H₂O, 1 acetona).

Punto de fusión: 295,7°C

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 9,61 (2H, ancho s), 9,02 (2H, d), 8,16 (2H, d), 7,42 (4H, dd), 7,27 (2H, dd), 7,11 (2H, d), 7,02 (2H, s), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,89 (4H, ddd), 6,61-6,70 (4H, m), 4,99 (4H, s), 4,51 (4H, s), 3,25-3,35 (4H, m), 1,96 (6H, s)

10 Ejemplos 31 y 32

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas C a E del Ejemplo 30, se preparan los Ejemplos 31 y 32 por dimerización del ácido ({3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-2-metilindolizin-1-il}oxi)acético (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) con las diaminas comerciales adecuadas.

15 Ejemplo 33: Sal disódica de 3,3'-(3,6,9,12-tetraoxatetradecano-1,14-diilbis[imino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]]bis(ácido 6-aminobenzoico)**Etapa A**

20 A la suspensión de 0,15 g (3,78 mmoles) de hidruro de sodio (60% en dispersión en aceite) en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida a 0°C bajo argón, se añaden 1,60 g (3,78 mmoles) de 2-amino-5-({1-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) en disolución en 13 ml de *N,N*-dimetilformamida. Al cabo de 10 minutos, se añaden 0,87 g (1,89 mmoles) de 1,14-diiodo-3,6,9,12-tetraoxatetradecano (Ejemplo R3) en 1 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol = 100/0 a 98/2).
25 Se obtienen 1,15 g (58 %) de un polvo amarillo.

MH+ = 1049,4; punto de fusión: 104°C

Etapa B: 3,3'-(3,6,9,12-Tetraoxatetradecano-1,14-diilbis[imino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]]bis(6-aminobenzoato de metilo)

30 La disolución de 1,06 g (1,01 mmoles) del dímero obtenido en la Etapa A anterior en 10 ml de diclorometano y 3 ml de ácido trifluoroacético. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución se vierte en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente acetato de etilo /metanol = 100/0 a 97/3). Se obtienen 0,67 g (78 %) de un polvo naranja.

35 MH+ = 849,3; punto de fusión: 66°C

Etapa C: 3,3'-(3,6,9,12-Tetraoxatetradecano-1,14-diilbis[imino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]]bis(ácido 6-aminobenzoico)

40 Se calienta a reflujo la disolución de 0,64 g (0,75 mmoles) del dímero obtenido en la Etapa B anterior en presencia de 1,51 ml de sosa (1 M) en 4 ml de 1,4-dioxano durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y se disuelve en agua. Después de añadir 226 mg de hidrógenosulfato de potasio, se obtiene un precipitado naranja que se filtra y se lava abundantemente con agua y se seca en vacío a 50°C para proporcionar 0,54 g (60%) de un polvo naranja.

Etapa D

45 El producto final se salifica en forma de sal disódica mediante la adición de 1,17 ml de sosa (1 M) a la suspensión de 0,48 g (0,59 mmoles) en 20 ml de metanol. La solución se concentra a sequedad. El sólido se recoge en acetona, se filtra y se seca para proporcionar 0,46 g (61%) de un polvo rojo (sal disódica, 4 H₂O).

punto de fusión: 193 °C (descomposición)

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 9,11 (2H, d), 8,14 (2H, d), 7,60 (2H, d), 7,36 (2H, dd), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,91 (2H, dd), 6,67 (2H, dd), 6,60 (2H, d), 3,90-4,10 (2H, ancho s), 3,50-3,60 (12H, m), 3,44 (4H, t), 3,05-3,15 (4H, m), 1,97 (6H, s)

5 **Ejemplo 34: Sal disódica de 3,3'-{octano-1,8-diilbis[oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)**

Etapas A: 5-[(1-[[3-(Acetiloxi)benzoil]amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-aminobenzoato de metilo

10 A 0,61 g (3,40 mmoles) de ácido 3-acetoxibenzoico en suspensión en 20 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 0,95 ml (6,80 mmoles) de trietilamina y 1,50 g (3,40 mmoles) de BOP[®] a temperatura ambiente. Al cabo de 15 minutos, se añade 1,0 g (3,09 mmoles) de 2-amino-5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) en 10 ml de N,N-dimetilformamida. El medio de reacción se agita durante 16 horas bajo argón, se diluye con acetato de etilo y se lava con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca. Se obtienen 0,86 g (57 %) de un polvo amarillo verde.

15 MH⁺ = 486,3 ; punto de fusión: 210°C

Etapas B: 2-Amino-5-[(1-[[3-hidroxibenzoil]amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

20 Se añaden 0,46 g (3,30 mmoles) de carbonato de potasio disueltos en 4 ml de agua a la suspensión de 0,80 g (1,65 mmoles) de 5-[(1-[[3-(acetiloxi)benzoil]amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-aminobenzoato de metilo en 16 ml de metanol. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se homogeneiza progresivamente. Se diluye con acetato de etilo y se acidifica con una disolución molar de ácido clorhídrico. Las dos fases se separan. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se recoge en éter etílico, se filtra y se seca. Se obtienen 0,61 g (84 %) de un polvo amarillo verde.

MH⁺ = 444,3 ; punto de fusión: 278°C

25 **Etapas C: 3,3'-{Octano-1,8-diilbis[oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(6-aminobenzoato de metilo)**

30 A la suspensión de 71 mg (1,63 mmoles) de hidruro de sodio (60% en dispersión en aceite) a temperatura ambiente en 15 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 0,72 g (1,63 mmoles) de 2-amino-5-[(1-[[3-hidroxibenzoil]amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo bajo argón. Al cabo de 15 minutos, se añaden 0,30 g (0,82 mmoles) de 1,8-diiodooctano. Se calienta la mezcla a 60°C durante 72 horas. El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y a continuación con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se disuelve en la cantidad mínima posible de N,N-dimetilformamida y se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex[®] LH20 (N,N-dimetilformamida). Se obtienen 0,50 g (61 %) de un polvo amarillo.

35 MH⁺ = 983,4; punto de fusión: 213°C

Etapas D

40 Se añaden 0,38 ml de sosa (1 M) a la disolución de 185 mg (0,19 mmoles) del diácido carboxílico obtenido en la etapa anterior en 5 ml de metanol. La disolución se concentra a sequedad, el sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca. Se obtienen 152 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 5 H₂O, 0,35 N,N-dimetilformamida).

punto de fusión: 263 °C (descomposición)

45 ¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250MHz]: 9,97 (2H, s), 9,12 (2H, d), 8,20 (2H, s), 7,63 (2H, d), 7,36-7,46 (8H, m), 7,30-8,00 (4H, ancho s), 7,15 (2H, dd), 7,05 (2H, dd), 6,81 (2H, dd), 6,62 (2H, d), 4,07 (4H, t), 1,96 (6H, s), 1,70-1,85 (4H, m), 1,35-1,55 (8H, m)

Ejemplos 35 a 41

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas E y F del Ejemplo 34, se preparan los Ejemplos 35 a 41 por dimerización de 2-amino-5-({1-[(3-hidroxibenzoil)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo (Etapa D del Ejemplo 34) con los agentes alquilantes adecuados (Ejemplos R2 a R6, R10 y R11).

- 5 **Ejemplo 42:** Sal disódica de 3,3'-{(1,4-dioxobutano-1,4-diil)bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Etapa A: 3-[(Piridin-2-ilmetil)amino]carbonil}fenil acetato

10 A 65,0 g (0,36 moles) de ácido 3-acetoxibenzoico en disolución en 600 ml de diclorometano, se añaden 93 ml (0,66 moles) de trietilamina y 160 g (0,36 moles) de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP) a temperatura ambiente bajo argón. Al cabo de 10 minutos, se añaden, gota a gota, 32,5 g (0,30 moles) de 2-(aminometil)piridina en disolución en 200 ml de diclorometano a 0°C. Se deja que vuelva el medio de reacción a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas.

15 El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se extrae con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano). Se obtienen 36,0 g (44%) de un jarabe marrón utilizado tal cual en la Etapa siguiente.

MH+ = 271,1

Etapa B: 3-Hidroxi-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida

20 Se añaden 11,7 g (0,85 moles) de carbonato de potasio en disolución en 86 ml de agua a 11,5 g (0,43 moles) de 3-[(piridin-2-ilmetil)amino]carbonil}fenil acetato (Etapa A) en disolución en 340 ml de metanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentra a sequedad. El resto se recoge en acetato de etilo y se neutraliza con 85 ml de una disolución molar de ácido clorhídrico. Las dos fases se separan. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se juntan y se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El sólido obtenido después de concentrar en vacío se lava con éter etílico y se filtra. Después de secar, se obtienen 6,3 g (65%) de un sólido blanco.

25

MH+ = 229,1

Etapa C: [2-(3-[(Piridin-2-ilmetil)amino]carbonil}fenoxi) etil]carbamato de *terc*-butilo

30 Se añaden 3,96 g (90,7 mmoles) de hidruro de sodio (55% dispersión en aceite) en partes a la disolución de 18,0 g (78,9 mmoles) de 3-hidroxi-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida en 160 ml de N,N-dimetilformamida a 0 °C bajo argón. Después de 1 hora, se añaden 23,0 g (0,10 moles) de (2-bromoetil)carbamato de *terc*-butilo y se calienta la mezcla a 90 °C durante 16 horas. Se vierte el medio de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano / metanol =9/1). Se obtienen 19,0 g (65 %) de un aceite incoloro.

35 MH+ = 372,2

Etapa D: [2-(3-[(2-Metilindolizin-1-il)amino]carbonil}fenoxi) etil]carbamato de *terc*-butilo

40 La mezcla de 19,0 g (51,1 mmoles) de [2-(3-[(piridin-2-ilmetil)amino]carbonil}fenoxi)etil]carbamato de *terc*-butilo, 7,1 g (76,7 mmoles) de cloroacetona y 8,9 g (102 mmoles) de bromuro de litio en 100 ml de acetonitrilo se calienta a reflujo durante 16 horas. Se vierte la mezcla en agua. Se lava la fase acuosa cuatro veces con acetato de etilo. Se concentra la fase acuosa para obtener un aceite verdoso.

40

45 Se calienta a reflujo la disolución de la piridina cuaternizada en 100 ml de acetonitrilo y se añaden 17,8 ml (0,13 moles) de trietilamina. Después de 3 horas de reflujo bajo argón, se concentra a sequedad. Se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El aceite marrón obtenido se filtra en sílice H (tolueno) para proporcionar 8,95 g (43%) de un sólido blanco.

MH+ = 410,5; punto de fusión: 128°C

Etapa E: 5-({1-[(3-{2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]etoxi}benzoil) amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil)-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo

5 A la suspensión de 9,27 g (24,0 mmoles) de 5-(clorocarbonil)-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo en 180 ml de diclorometano, se añaden 4,43 ml (43,7 mmoles) de piridina y 8,95 g (21,9 mmoles) de [2-(3-[(2-metilindolizin-1-il)amino]carbonil)fenoxi]etil]carbamato de *tert*-butilo. El medio de reacción se vuelve verdoso y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra a sequedad y se recoge el resto en éter diisopropílico y etanol. El sólido en suspensión se filtra, se lava con éter diisopropílico y se seca. Se obtienen 6,29 g (38 %) de un polvo amarillo.

MH+ = 759,6

10 Etapa F: 5-[(1-[(3-(2-Aminoetoxi)benzoil)amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo

15 Se añaden 16 ml (0,20 moles) de ácido trifluoroacético a la suspensión de 6,28 g (8,28 mmoles) de 5-({1-[(3-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etoxi}benzoil) amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil)-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo en 40 ml de diclorometano. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se vierte el medio de reacción en 1 L de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se filtra el precipitado, se lava abundantemente con agua y con éter diisopropílico y se seca para obtener 4,5 g (82%) de un polvo amarillo.

MH+ = 659,5; punto de fusión: 219°C

Etapa G: 3,3'-{(1,4-Dioxobutano-1,4-diil)bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis{6-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo}

20 A 82 mg (0,70 mmoles) de ácido succínico en disolución en 7 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 0,4 ml (2,94 mmoles) de trietilamina y 0,62 g (1,47 mmoles) de BOP. Al cabo de 15 minutos, se añaden 0,92 g (1,40 mmoles) de 5-[(1-[(3-(2-aminoetoxi)benzoil)amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo, se filtra y se lava con acetato de etilo y se seca para proporcionar 0,43 g (44%) de un polvo naranja.

25 MH⁺ = 1399,7 ; punto de fusión: 281°C

Etapa H: 3,3'-{(1,4-Dioxobutano-1,4-diil)bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis{ácido 6-[(trifluoroacetil)amino]benzoico}

30 Se agita la mezcla de 0,42 g (0,30 mmoles) de 3,3'-{(1,4-dioxobutano-1,4-diil)bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis{6-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo} y de 0,11 g (1,82 mmoles) de formiato de amonio en presencia de 0,10 g de paladio sobre carbón (10%) en 3 ml de N,N-dimetilformamida durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla y se concentra a sequedad para obtener 370 mg (cuantitativo) de un sólido amarillo.

MH+ = 1219,5

35 Etapa I: 3,3'-{(1,4-Dioxobutano-1,4-diil)bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis{ácido 6-aminobenzoico}

Se añaden 1,17 ml de sosa (1 M) a la suspensión de 365 mg (0,30 mmoles) del dímero obtenido en la etapa B anterior en 10 ml de metanol. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio. Después de filtrar y de secar el precipitado obtenido, se obtienen 270 mg (88%) de un polvo verde.

40 MH+ = 1027,7

Etapa J

45 El producto final se salifica en forma de sal de sodio mediante la adición de 264 mg (0,26 mmoles) del diácido carboxílico obtenido anteriormente a una disolución que contiene 0,50 ml de sosa (1 M) en 5 ml de agua. La disolución se liofiliza. El liofilizado se recoge en acetona, se filtra y se seca para proporcionar 250 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 5 H₂O)

punto de fusión: 343 °C (descomposición)

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 10,00 (2H, s), 9,13 (2H, d), 8,22 (4H, s), 7,65 (2H, s), 7,56-7,59 (4H, m), 7,37-7,47 (4H, m), 7,17 (2H, d), 7,06 (2H, dd), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,82 (2H, dd), 6,63 (2H, d), 4,05-4,15 (4H, m), 3,40-3,55 (4H, m), 2,39 (4H, s), 1,97 (6H, s)

5 **Ejemplo 43: Sal disódica de 3,3'-{carbonil bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)**

Etapa A: 3,3'-{Carbonilbis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis{6-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo}

10 A 0,92 g (1,40 mmoles) de 5-[(1-[[3-(2-aminoetoxi)benzoil]amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo (Etapa F del Ejemplo 42) en disolución en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida, se añaden 0,18 g (0,70 mmoles) de *N,N'*-disuccinimidilcarbonato. La disolución se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. El precipitado obtenido se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca para proporcionar 0,49 g (53%) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 1.346,6

15 **Etapa B:** 3,3'-{Carbonil bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Se añaden 1,45 ml de sosa (1 M) a la disolución de 300 mg (0,22 mmoles) del dímero obtenido en la etapa A anterior en 1,5 ml de 1-metil-2-pirolidinona. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vierte el medio de reacción en 100 ml de agua que contienen 120 mg de hidrógenosulfato de potasio. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca para proporcionar 155 mg (73%) de un polvo amarillo-naranja.

20 MH⁺ = 971,5

Etapa C

25 El producto final se salifica en forma de sal disódica. Se añaden en partes 250 mg (0,26 mmoles) del diácido carboxílico obtenido en la Etapa B anterior a una disolución que contiene 0,51 ml de sosa (1 M) en 26 ml de agua. La solución se concentra a sequedad. El sólido se recoge en acetona, se filtra y se seca para proporcionar 220 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 4 H₂O)

punto de fusión: 354-359 °C (descomposición)

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 10,02 (2H, s), 9,14 (2H, d), 8,24 (2H, s), 7,64-7,67 (4H, m), 7,34-7,46 (6H, m), 7,17 (2H, d), 7,05 (2H, dd), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,82 (2H, dd), 6,55-6,70 (4H, m), 4,05-4,15 (4H, m), 3,35-3,40 (4H, m), 1,97 (6H, s)

30 **Ejemplo 44: Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)**

Etapa A: (3-[[Piridin-2-ilmetil]amino]carbonil)fenoxi)acetato de terc-butilo

35 A la suspensión de 4,5 g (0,10 moles) de hidruro de sodio (55% dispersión en aceite) en 400 ml de *N,N*-dimetilformamida a 0 °C bajo argón, se añaden 23,8 g (0,10 moles) de 3-hidroxi-*N*-(piridin-2-ilmetil)benzamida (Etapa B del Ejemplo 42) en partes seguido después de 10 minutos de 15,4 ml (0,10 moles) de 2-bromoacetato de *terc*-butilo. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se extrae con agua. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El sólido blanco se recoge en éter diisopropílico, se filtra y se seca para proporcionar 26,3 g (74%) de un polvo beige.

40 MH⁺ = 343,2

Etapa B: (3-[[2-Metilindolizin-1-il]amino]carbonil)fenoxi)acetato de terc-butilo

45 La mezcla de 26,0 g (75,9 mmoles) de (3-[[piridin-2-ilmetil]amino]carbonil)fenoxi)acetato de *terc*-butilo, 6,65 ml (83,5 mmoles) de cloroacetona y 7,9 g (91,1 mmoles) de bromuro de litio en 100 ml de acetonitrilo se calienta a reflujo durante 16 horas. Se deja que se enfríe a temperatura ambiente y se añaden 110 ml de agua y acetato de etilo. Se separan las dos fases. Se lava la fase acuosa dos veces con acetato de etilo.

Se añaden 26,2 g (0,19 moles) de carbonato de potasio a la fase acuosa. Se calienta la disolución a 90°C durante 3 horas bajo argón. Se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 7,0 g de un sólido beige utilizado tal cual en la etapa de acilación.

5 MH+ = 381,5

Etapa C: 5-[(1-[[3-(2-*terc*-Butoxi-2-oxoetoxi)benzoil]amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo

10 A 13,0 g (34,2 mmoles) de 5-(clorocarbonil)-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) en suspensión en 60 ml de diclorometano, se añade, gota a gota, una disolución de 12,4 g (32,6 mmoles) de (3-[[2-metilindolizin-1-il)amino]carbonil]fenoxi)acetato de *terc*-butilo y 2,77 ml de piridina en 100 ml de diclorometano bajo argón. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se vierte en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de decantar, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se adsorbe en sílice y se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano / diéter etílico = 95/5). Se obtienen 9,0 g (38 %) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 730,5 ; punto de fusión: 200°C

Etapa D: Ácido (3-[[3-(3-[(benciloxi)carbonil]-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil]-2-metilindolizin-1-il)amino]carbonil]fenoxi)acético

20 Se añaden 17 ml (0,22 moles) de ácido trifluoroacético a la suspensión de 7,95 g (10,9 mmoles) de 5-[(1-[[3-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetoxi)benzoil]amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo en 55 ml de diclorometano a temperatura ambiente. La mezcla se homogeneiza rápidamente. Se agita la disolución durante 3 horas y se concentra a sequedad. Se recoge el sólido obtenido con éter etílico, se filtra y se seca. Se obtienen 7,25 g (99 %) de un polvo naranja.

25 MH+ = 674,4; punto de fusión: 239,5°C

Etapa E: 3,3'-[Etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]]bis[6-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo]

30 A 1,4 g (2,08 mmoles) de ácido (3-[[3-(3-[(benciloxi)carbonil]-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil]-2-metilindolizin-1-il)amino]carbonil]fenoxi)acético en disolución en 8,5 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 0,3 ml (2,2 mmoles) de trietilamina y 0,96 g (2,18 mmoles) de BOP a 0°C bajo argón. Al cabo de 15 minutos, se añaden 70 µl (1,04 mmoles) de etano 1,2-diamina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas; se espesa para proporcionar un gel (al cabo de 1 hora, se vuelven a añadir 4,5 ml de N,N-dimetilformamida). El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se forma un precipitado que se filtra y se lava con agua y con etanol y se seca. Se obtienen 0,72 g de un polvo amarillo.

35 MH⁺ = 1371,6

Etapa F: 3,3'-[Etano-1,2-diibis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]]bis(ácido 6-aminobenzoico)

40 Se añaden 0,52 ml (1,04 mmoles) de sosa (2 M) a la disolución de 316 mg (0,23 mmoles) del dímero obtenido en la etapa E anterior en 4 ml de 1-metil-2-pirolidinona. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 3 días. El medio de reacción se vierte en acetona. El precipitado obtenido se filtra y se disuelve en 100 ml de agua a la que se añaden 140 mg de hidrógenosulfato de potasio. La mezcla se liofiliza. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (N,N-dimetilformamida). Se obtienen 153 mg de un polvo amarillo.

MH+ = 999,6

Etapa G

Se añaden 0,30 ml de una disolución molar de sosa a la suspensión de 153 mg (0,15 mmoles) del diácido carboxílico obtenido en la etapa F anterior en 1,5 ml de metanol. La disolución se concentra a sequedad, el sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca. Se obtienen 155 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 5 H₂O).

punto de fusión: 349-354 °C (descomposición)

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 10,02 (2H, s), 9,13 (2H, d), 8,26 (2H, t), 8,18 (2H, s), 7,67-7,69 (4H, m), 7,42-7,49 (4H, m), 7,37 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,06 (2H, dd), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,85 (2H, dd), 6,66 (2H, d), 4,59 (4H, s), 3,10-3,20 (4H, m), 1,97 (6H, s)

5 **Ejemplos 45 a 47**

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas E a G del Ejemplo 44, se preparan los Ejemplos 45 a 47 por dimerización del ácido (3-[[3-[(benciloxi)carbonil]-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil]-2-metilindolizin-1-il]amino]carbonil]fenoxi)acético (Etapa D del Ejemplo 44) con las diaminas comerciales adecuadas.

Ejemplos 48 y 49:

- 10 Siguiendo los procesos descritos en las Etapas E a G del Ejemplo 44, se preparan los Ejemplos 48 y 49 por dimerización del ácido 3-(4-amino-3-metoxibenzoil)-1-[3-(metoxicarbonil)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-7-carboxílico (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2006097625) con las diaminas comerciales adecuadas.

Ejemplo 50:

- 15 Siguiendo los procesos descritos en las Etapas E a G del Ejemplo 44, se prepara el Ejemplo 50 por dimerización del ácido 3-[7-(etoxicarbonil)-3-(3-metoxi-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoico (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2006097625) con la diamina comercial adecuada.

- 20 **Ejemplo 51: Sal disódica de 3,3'-[etano-1,2-diilbis[oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]]bis(ácido benzoico)**

Etapas A: 2-amino-5-[(1-[[3-(2-hidroxietoxi)benzoil]amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

- Se añaden 0,043 g (0,99 mmoles) de hidruro de sodio (55% dispersión en aceite) en partes a la disolución de 0,4 g (0,90 mmoles) de 2-amino-5-[(1-[[3-(2-hidroxietoxi)benzoil]amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (Etapa B del Ejemplo 35) en 4,5 ml de N,N-dimetilformamida bajo argón a 0°C. Después de 30 minutos, se añaden 0,12 ml (1,08 mmoles) de 2-bromoetil acetato y se calienta la mezcla a 70 °C durante 1 hora.

- Se vierte el medio de reacción en una disolución molar de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 0,35 g (76 %) de un polvo amarillo (MH⁺ = 530,1) que se pone en suspensión en 100 ml de N,N-dimetilformamida y 20 ml de metanol y al que se añaden 0,043 g (0,31 mmoles) de carbonato de potasio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 días y se concentra a sequedad. El resto obtenido se lava abundantemente con agua y se seca para proporcionar 0,30 g (95%) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 488,2

- 35 **Etapas B: 2-Amino-5-[(2-metil-1-[[3-(2-[(metilsulfonyl)oxi]etoxi)benzoil]amino]indolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo**

- A la disolución de 0,34 g (0,69 mmoles) de 2-amino-5-[(1-[[3-(2-hidroxietoxi)benzoil]amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 9 ml de piridina a -20 °C bajo nitrógeno, se añaden 59 µl (0,76 mmoles) de cloruro de mesilo. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a -20 °C y se vierte en 100 ml de agua. El precipitado obtenido se filtra, se lava abundantemente con agua y se seca en vacío para proporcionar 268 mg (70%) de un polvo amarillo.

punto de fusión: 171 °C, MH⁺ = 566,1

Etapas C: 3,3'-[etano-1,2-diilbis[oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]]bis(6-aminobenzoato de metilo)

- 45 A la disolución de 0,21 g (0,48 mmoles) de 2-amino-5-[(1-[[3-(2-hidroxietoxi)benzoil]amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (Etapa B del Ejemplo 35) en 15 ml de N,N-dimetilformamida a 0 °C bajo argón, se añaden 0,021 g (0,48 mmoles) de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite). El medio de reacción se vuelve rojo.

Al cabo de 15 minutos, se añaden 0,25 mg (0,44 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa B anterior en disolución en 3 ml de N,N-dimetilformamida. Se calienta la mezcla a 60°C durante 12 horas. Se deja que el medio de reacción vuelva a la temperatura ambiente y se vierte en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio. El precipitado obtenido se filtra, se lava abundantemente con agua, se seca en vacío y el resto obtenido se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (N,N-dimetilformamida). Se obtienen 220 mg (54%) de un polvo amarillo.

punto de fusión: 278 °C (descomposición), MH⁺ = 913,6

Etapa D

A 0,21 g (0,24 mmoles) del dímero obtenido en la Etapa E anterior en 5 ml de 1-metil-2-pirolidinona, se añaden 0,24 ml de sosa (2 M) y se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. El medio de reacción se vierte en 150 ml de acetona. El precipitado amarillo se filtra y se seca para proporcionar 73 mg (30 %) de un polvo amarillo (sal disódica, 6,35 H₂O).

punto de fusión: 286 °C

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 9,97 (2H, s), 9,12 (2H, d), 8,21 (2H, s), 7,65-7,75 (2H, m), 7,35-7,51 (8H, m), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 7,25 (2H, dd), 7,07 (2H, dd), 6,82 (2H, dd), 6,63 (2H, d), 4,49 (4H, s), 1,98 (6H, s)

Ejemplo 52: Sal disódica de 3,3'-[octano-1,8-diilbis(oxi-3,1-fenilencarboniliminoimidazo[1,5-a]piridin-1,3-diilcarbonil)]bis(ácido 6-aminobenzoico)

Etapa A: 2-amino-5-[(1-[(difenilmetileno)amino]imidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

A la disolución de 2,20 g (5,88 mmoles) de 2-amino-5-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2006097625) en 35 ml de N,N-dimetilformamida anhidra bajo argón, se añaden 3,83 g (11,75 mmoles) de carbonato de cesio, 0,73 g (1,18 mmoles) de (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaptilo [Binap], 4,93 ml (29,4 mmoles) de benzofenoneimina y 0,54 mg (0,59 mmoles) de tris-(dibencilideno)acetona)dipaladio(0) [Pd₂(dba)₃] y la mezcla se calienta a 110°C durante 3 horas. Se filtra el medio de reacción y se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad para obtener un sólido rojo. Después de purificar mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente tolueno / acetato de etilo / trietilamina = 98/1/1 a 90/9/1), se obtienen 1,18 g (42%) de un polvo rojo-naranja.

MH⁺ = 475,3

Etapa B: Clorhidrato de 2-amino-5-[(1-aminoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

A la disolución de 1,92 g (4,05 mmoles) de la imina obtenida en la Etapa A anterior en una mezcla de 40 ml de diclorometano y 8 ml de metanol, se añaden 8 ml de éter etílico clorhídrico (1 M). El medio naranja limpio se vuelve rojo oscuro y se forma un precipitado. Después de 1 hora a temperatura ambiente, el precipitado se filtra, se lava con diclorometano y se seca en vacío a 50°C para proporcionar 1,18 g (84%) de hidrocloreto en forma de un polvo ocre.

MH⁺ = 311,2

Etapa C: 3,3'-[Octano-1,8-diilbis(oxi-3,1-fenilencarboniliminoimidazo[1,5-a]piridin-1,3-diilcarbonil)]bis(6-aminobenzoato de metilo)

A la disolución de 0,20 g (0,48 mmoles) del diácido 3,3'-[octano-1,8-diilbis(oxi)]benzoico (Ejemplo R12) en 2,5 ml de N-metilpirrolidinona, se añaden sucesivamente 0,35 ml (2,5 mmoles) de trietilamina, 0,63 g (1,2 mmoles) de PyBOP y 0,50 g (1,44 mmoles) de hidrocloreto de 2-amino-5-[(1-aminoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo bajo corriente de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, se añaden 0,13 g (0,24 mmoles) de PyBOP. Después de 24 horas, el medio de reacción se vierte en ácido clorhídrico (1M). El precipitado marrón formado se lava con agua y se seca en vacío a 50°C. El producto bruto se disuelve en la cantidad mínima posible de N,N-dimetilformamida y se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (N,N-dimetilformamida). Se obtienen 0,34 g (71%) en forma de polvo marrón.

MH⁺ = 1001,8; punto de fusión: 187-207°C

Etapa D: 3,3'-[Octano-1,8-diilbis(oxi-3,1-fenilencarboniliminoimidazo[1,5-a]piridin-1,3-diilcarbonil)]bis(ácido-6-aminobenzoico)

Se añaden 0,53 ml de sosa (1 M) a la disolución de 0,24 g (0,24 mmoles) del dímero obtenido en la etapa C anterior en 1,5 ml de 1-metil-2-pirolidinona. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción no ha finalizado y se añaden 0,24 ml de sosa (1 M) y al cabo de 24 horas, se vierte el medio de reacción en una disolución de ácido clorhídrico (0,1 M). El precipitado amarillo formado se filtra y se seca y se purifica mediante cromatografía HPLC en gel Kromasyl C18 10 μ [gradiente de eluyente A (80% agua / 20% disolución acuosa de acetato de amonio 0,1 M) / eluyente B (80% acetonitrilo / 20% disolución acuosa de acetato de amonio 0,1 M) = 65/35 a 35/65]. Se obtienen 40 mg (18%) de un polvo amarillo. 0

10 MH+ = 943,4

Etapa E

A la suspensión de 34 mg (0,04 mmoles) del diácido carboxílico obtenido en la Etapa D anterior en 7 ml de metanol, se añaden 0,07 ml de sosa (1 M). Se concentra la disolución y se recoge el sólido obtenido con acetona. Se filtra la parte insoluble y se seca en vacío a 50°C para obtener 33 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 4,95 moles de agua).

punto de fusión: 249 °C

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 10,84 (2H, s), 9,66 (2H, d), 8,82 (2H, s), 8,28 (2H, d), 7,63 (2H, d), 7,66-7,74 (4H, m), 7,43 (2H, dd), 7,11-7,22 (6H, m), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,55 (2H, d), 4,07 (4H, t), 1,70-1,85 (4H, m), 1,30-1,50 (8H, m)

20 Ejemplo 53: Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarboniliminoimidazo[1,5-a]piridin-1,3-diilcarbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas C a E del Ejemplo 52, se preparan los Ejemplos 53 por dimerización de 2-amino-5-[(1-amino-imidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la Etapa B del Ejemplo 53) con el diácido 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}benzoico (Ejemplo R13).

25 MH+ = 973,2; punto de fusión: 281-286°C

Ejemplo 54: Sal de L-Lisina de 1,1'-[octano-1,8-diilbis(oxi-3,1-fenilencarbonilimino)]bis[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[ácido 1,5-a]piridin-7-carboxílico]**Etapa A: 1,1'-[octano-1,8-diilbis(oxi-3,1-fenilencarbonilimino)]bis[3-(3-metoxi-4-(trifluoroacetil)amino)benzoil]imidazo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de etilo**

30 A la suspensión de 1,0 g (2,59 mmoles) del diácido 3,3'-[octano-1,8-diilbis(oxi)]benzoico (Ejemplo R12) en suspensión en 26 ml de diclorometano, se añaden 1,24 ml (15,5 mmoles) de piridina. El medio de reacción se vuelve homogéneo. Se añaden 0,66 ml (7,77 mmoles) de fluoruro de cianógeno. La reacción es exotérmica y se observa la formación de un precipitado blanco. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El aceite incoloro obtenido cristaliza para proporcionar 0,88 g (83%) de un sólido blanco.

35 A la disolución de 0,6 g (1,33 mmoles) de 1-amino-3-{3-metoxi-4-(trifluoroacetil)amino}benzoil]imidazo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de etilo (obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2006097625) en 14 ml de *N,N*-dimetilformamida, se añaden 0,43 ml (5,32 mmoles) de piridina y se enfría la disolución a 0°C antes de añadir 0,42 ml (4,0 mmoles) de trimetilclorosilano. Se agita 30 minutos y se añaden 0,25 g (0,67 mmoles) del difluoruro de ácido descrito anteriormente. Se agita 5 días a 50°C. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa saturada de sulfato de potasio. El precipitado rojo obtenido se filtra y se seca en vacío y se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex[®] LH20 (*N,N*-dimetilformamida). Se obtienen 0,42 g (49 %) de un polvo rojo.

45 A la disolución de 0,40 g (0,32 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa A anterior en 1 ml de agua y 1 ml de metanol, se añaden 0,26 g (1,91 mmoles) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 días y se vierte en una disolución acuosa de sulfato de potasio. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca en vacío a 50°C. El producto se purifica mediante cromatografía FPLC en gel C8 Kromasyl 10 μ [gradiente metanol / disolución acuosa de acetato de amonio 0,02 M / acetonitrilo = 5/95/0 a 45/5/50]. Se obtiene una cera amarilla que se disuelve en la cantidad mínima posible de *N,N*-dimetilformamida y se vierte esta

50

disolución en 200 ml de agua. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca en vacío a 50°C para proporcionar 7 mg de un polvo rojo.

MH⁺ = 1.003,2

Etapa C

- 5 A la suspensión de 0,01 g (0,01 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa C anterior en 1 ml de agua, se añaden 0,003 g (0,02 mmoles) de L-Lisina. La disolución se concentra a sequedad, el sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca en vacío para proporcionar un polvo naranja.

MH⁺ = 1.003,2 con RT = 15,34 min (método A)

10 **Ejemplo 55: Clorhidrato de 4,4'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}bis{N-[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)-2-metilindolizin-1-il]benzamida}**

Etapa A: 4,4'-{Etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}bis{N-[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)-2-metilindolizin-1-il]benzamida}

- 15 A la suspensión de 0,17 g (0,40 mmoles) del diácido 4,4'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}benzoico (Ejemplo R14) en 4 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden sucesivamente 0,12 ml (0,85 mmoles) de trietilamina y 0,38 g (0,85 mmoles) de BOP. Al cabo de 20 minutos, se añaden 0,24 g (0,81 mmoles) de (4-amino-3-metoxifenil)(1-amino-2-metilindolizin-3-il)metanona (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) en partes. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y se añaden 0,38 g (0,85 mmoles) de BOP[®]. Después de 5 horas, el medio de reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex[®] LH20 (N,N-dimetilformamida). Se obtienen 41 mg (43%) de un polvo marrón.
- 20

MH⁺ = 971,3

Etapa B

- 25 Se añaden 0,10 ml de éter etílico clorhídrico (1M) a la suspensión de 40 mg (0,04 mmoles) del dímero obtenido en la Etapa anterior. La disolución se concentra a sequedad y el sólido obtenido se recoge en acetona. La parte insoluble se filtra y se seca en vacío a 50°C para proporcionar 40 mg de un polvo marrón.

punto de fusión: 223 °C

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 9,83 (2H, s), 9,30 (2H, d), 8,20-8,40 (2H, m), 8,04 (4H, d), 6,85-7,41 (16H, m), 5,00-6,00 (6H, ancho s), 4,60 (4H, s), 3,87 (6H, s), 3,25-3,35 (4H, m), 1,89 (6H, s)

30 **Ejemplos 56 a 63:**

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A y B del Ejemplo 55, se preparan los Ejemplos 56 a 63 por dimerización de (4-amino-3-metoxifenil)(1-amino-2-metilindolizin-3-il)metanona (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) con el diácido carboxílico adecuado (Ejemplos R14 a R22).

35 **Ejemplo 64: Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]-4,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)**

Etapa A: 3,3'-{Etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]-4,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis{6-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo}

- 40 A 0,40 g (0,96 mmoles) del diácido 4,4'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}benzoico (Ejemplo R14) en disolución en 10 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 0,55 ml (4,0 mmoles) de trietilamina y 0,93 g (2,1 mmoles) de BOP[®]. Al cabo de 15 minutos, se añaden 0,95 g (1,92 mmoles) de 5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo (descrito en la Patente WO2003084956). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 7 horas. El gel obtenido se diluye con N,N-dimetilformamida, la parte insoluble se filtra, se lava con N,N-dimetilformamida y con acetato de etilo y se seca en vacío para proporcionar 570 mg de un sólido amarillo-naranja.

- 45 MH⁺ = 1.371,6 (-1 uma)

Etapas B: 3,3'-{Etano-1,2-diibis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-4,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

5 Se añaden 1,46 ml de sosa (1 M) a la disolución de 0,57 g (0,42 mmoles) del dímero obtenido en la etapa A anterior en 8 ml de 1-metil-2-pirolidinona. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 3 días. Se vierte el medio de reacción en 200 ml de agua que contienen 400 mg de hidrógenosulfato de potasio. Se filtra la parte insoluble y se seca antes de purificarla mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (*N,N*-dimetilformamida). Se obtienen 153 mg de un polvo amarillo.

MH⁺ = 999,6.

Etapas C

10 El producto se salifica mediante la adición de 0,35 ml de sosa (1 M) a la suspensión de 0,18 g (0,15 mmoles) del diácido carboxílico obtenido en la etapa B anterior en 2 ml de metanol. La disolución se concentra a sequedad, el sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca. Se obtienen 162 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 5 H₂O).

punto de fusión: 290-297 °C (descomposición)

15 ¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 9,87 (2H, s), 9,12 (2H, d), 8,37 (2H, ancho t), 8,21 (2H, s), 8,06 (4H, d), 7,50-8,00 (4H, ancho s), 7,38-7,44 (4H, m), 7,00-7,12 (6H, m), 6,83 (2H, dd), 6,63 (2H, d), 4,60 (4H, s), 3,25-3,40 (4H, m), 1,96 (6H, s)

Ejemplos 65 a 70

20 Procediendo según los procesos descritos en las Etapas A a C del Ejemplo 64, se preparan los **Ejemplos 65 a 70** por dimerización de 2-amino-5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) con los diácidos carboxílicos adecuados (Ejemplos **R23 a R28**).

Ejemplo 71:

25 Procediendo según los procesos descritos en las Etapas A a C del Ejemplo 64, se prepara el Ejemplo 71 por dimerización de 3-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2003084956) con el diácido 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}benzoico (Ejemplo R13).

punto de fusión: 330-339 °C

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 400MHz]: 10,10 (2H, s), 9,61 (2H, d), 8,41 (2H, ancho s), 8,00-8,10 (4H, m), 7,62-7,70 (4H, m), 7,57 (2H, d), 7,38-7,48 (6H, m), 7,23 (2H, dd), 7,15 (2H, dd), 7,00 (2H, dd), 4,56 (4H, s), 3,26 (4H, m), 1,71 (6H, s)

30 **Ejemplos 72: Sal disódica de 3,3'-[1,3-fenilenbis[sulfoniliminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)**

35 A temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 1,35 ml (9,6 mmoles) de trietilamina a una suspensión de 0,30 g (0,77 mmoles) de hidrógenosulfato del ácido 2-amino-5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico en 4 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción es heterogéneo. Se enfría a 0 °C y se añaden 0,52 ml (4,1 mmoles) de cloruro de trimetilsililo lentamente. El medio de reacción pasa de color naranja a color verde y permanece heterogéneo.

40 En paralelo, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, se vuelven a añadir 0,20 ml (1,38 mmoles) de trietilamina y 0,40 g (0,76 mmoles) de PyBOP a una suspensión de 0,20 g (0,34 mmoles) del diácido 3,3'-[1,3-fenilenbis(sulfoniliminoetano-2,1-diiloxi)]benzoico en 2,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. El medio de reacción se agita durante 40 minutos y se añade a través de una cánula a la suspensión de la amina sililada. Después de 20 horas de agitación, la mezcla de reacción se vierte en 30 ml de agua y 0,54 ml de ácido sulfúrico concentrado. El precipitado obtenido se filtra, y se lava con agua hasta pH neutro. El producto se purifica mediante cromatografía FPLC en gel C8 Kromasyll 10μ [gradiente metanol / disolución acuosa de acetato de amonio 0,02 M / acetonitrilo = 5/95/0 a 45/5/50]. Se obtienen 140 mg de una cera amarilla que se disuelve en la cantidad mínima posible de *N,N*-dimetilformamida y se vierte esta disolución en 200 ml de agua. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca en vacío a 50 °C para proporcionar un polvo amarillo.

El diácido carboxílico obtenido se salifica mediante la adición de 2 equivalentes de una disolución molar de sosa y después de concentrar y secar el polvo en vacío a 50 °C, se obtiene un polvo amarillo (sal disódica, 8 moles de agua).

punto de fusión: 308 °C

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 400MHz]: 10,02 (2H, ancho s), 9,10 (2H, d), 8,15-8,19 (4H, m), 7,85 (2H, d), 7,55-7,65 (6H, m), 7,35-7,42 (6H, m), 6,95-7,05 (4H, m), 6,78 (2H, dd), 6,60 (2H, d), 3,98 (4H, ancho t), 3,13 (4H, ancho t), 1,94 (6H, s) (los protones de los -NH₂ proporcionan una señal ancha 6,0-9,0 ppm)

5 **Ejemplos 73 a 104**

Procediendo según el protocolo descrito en el Ejemplo 72, se preparan los **Ejemplos 73 a 104** por dimerización del ácido 2-amino-5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2003084956) con el diácido carboxílico adecuado (Ejemplos **R31 a R 37**, **R18 y R38 a R61** respectivamente).

10 **Ejemplo 105:**

Etapas A: 5-[[1-((3-(2-(glicilamino)etoxi)benzoil)amino)-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo

15 Siguiendo el proceso descrito en la Etapa G del Ejemplo 42, se realiza el acoplamiento de 5-[[1-((3-(2-aminoetoxi)benzoil)amino)-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo (descrito en la Etapa F, **Ejemplo 42**) con *N-terc*-butoxicarbonilglicina. El compuesto obtenido se desprotege con ácido trifluoroacético para proporcionar la amina según el proceso descrito en la Etapa F del Ejemplo 42.

MH⁺ = 716,1

20 **Etapas B:** 5-[[1-((3-(2-(((3-(3-(benciloxi)carbonil)-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil)-2-metilindolizin-1-il)carbamoil]fenoxi)acetil)amino)etoxi]benzoil)amino)-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo

Siguiendo el proceso descrito en la Etapa G del **Ejemplo 42**, se realiza el acoplamiento de la amina obtenida en la Etapa A anterior con el ácido (3-[[3-(3-(benciloxi)carbonil)-4-[(trifluoroacetil)amino] benzoil]-2-metilindolizin-1-il)amino]carbonil]fenoxi)acético (descrito en la Etapa D del Ejemplo 44).

MH⁺ = 1371,3

25 **Etapas C**

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas B y C del Ejemplo 8, se realiza la desprotección del compuesto obtenido en la Etapa A anterior y la salificación del diácido carboxílico con sosa (sal disódica, 6,2 moles de agua).

punto de fusión: 313-318°C

30 ¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 400MHz]: 9,99 (2H, d), 9,15 (2H, d), 8,40 (1 H, t), 8,24 (1 H, t), 8,15 (2H, d), 7,61-7,69 (4H, m), 7,36-7,49 (6H, m), 7,21 (1H, d), 7,14 (1H, d), 7,07 (2H, dd), 6,83 (2H, dd), 6,69 (2H, d), 4,65 (2H, s), 4,08 (2H, t), 3,81 (2H, d), 3,48 (2H, m), 1,95 (6H, s) (los protones de los -NH₂ dan una señal ancha 6,0-9,0 ppm)

Ejemplo 106: Sal disódica de 3,3'-[etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]]bis(ácido 6-aminobenzoico)

35 **Etapas A:** 3,3'-[Etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]]bis(6-aminobenzoato de metilo)

40 A la disolución de 0,70 g (1,81 mmoles) de 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO20055028476) y 0,51 g (0,92 mmoles) de 2,2'-[etano-1,2-diilbis(oxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilen)]bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (Ejemplo R65) en 26 ml de dimetoxietano desgaseado, se añaden 5,42 ml de una disolución de fosfato de potasio (1 M) y 132 mg (0,18 mmoles) de PdCl₂(dppf). Se calienta la mezcla a 100°C durante 24 horas y se añaden 66 mg de PdCl₂(dppf) al cabo de 6 horas. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se filtra. El filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente éter diisopropílico / metanol = 100/0 a 90/10). Se obtienen 437 mg (53 %) de un sólido amarillo.

MH⁺ = 915,3 ; punto de fusión: 186°C

Etapa B: 3,3'-{Etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido-6-aminobenzoico)

5 Se calienta a reflujo la disolución de 0,42 g (0,46 mmoles) del dímero obtenido en la Etapa A anterior en presencia de 1,38 ml de sosa (1 M) en 5 ml de metanol y 5 ml de 1,4-dioxano durante 5 horas. La mezcla de reacción es heterogénea y se diluye con metanol y agua hasta la obtención de una disolución que se vierte en 150 ml de agua que contienen 182 mg de hidrógenosulfato de potasio. El precipitado obtenido se filtra, se lava abundantemente con agua y se seca en vacío a 50°C para proporcionar 0,36 g (88 %) de un polvo marrón naranja.

MH⁺ = 887,2

Etapa C

10 Se añaden 0,59 ml de sosa (1 M) a la suspensión de 0,27 g (0,30 mmoles) del diácido carboxílico obtenido en la Etapa B anterior en 50 ml de metanol. La solución se concentra a sequedad. El sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca en vacío a 50°C para proporcionar un polvo amarillo 0,25 g (88 %) de un polvo amarillo (sal disódica, 4 moles de agua). Punto de fusión: 257°C

15 ¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 9,02 (2H, d), 8,22 (2H, s), 7,43 (4H, d), 7,33 (4H, d), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,97-7,09 (6H, m), 6,78 (2H, dd), 6,60 (2H, d), 4,17 (4H, t), 3,81 (4H, t), 3,68 (4H, s), 2,03 (6H, s)

Ejemplos 107 a 109

Procediendo según los procesos descritos en las Etapas A a C del Ejemplo 106, se preparan los **Ejemplos 107 a 109** por dimerización de 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO20055028476) con los diésteres o diácidos borónicos adecuados (Ejemplos R66 a R68).

20 **Ejemplo 109: Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)**

Etapa A: 2-Amino-5-({1-[3-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)fenil]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo

25 La mezcla de 2,78 g (7,18 mmoles) de 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO20055028476), de 3,6 g (10,8 mmoles) de [3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]acetato de terc-butilo (CAS 769968-18-5; descrito en la solicitud de patente WO2004084813.), 0,73 g (1,0 mmol) de PdCl₂(dppf) en 22 ml de una disolución molar de fosfato de potasio y 100 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta a 100°C bajo argón. Al cabo de 2 horas y 4 horas, se añaden 100 mg de PdCl₂(dppf) adicionales. Al cabo de 6 horas a 100°C bajo argón, se deja que el medio de reacción alcance la temperatura ambiente y se filtra. La disolución orgánica se lava con agua, con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente diclorometano / éter diisopropílico = 100/0 a 0/100) para proporcionar 2,84 g (77%) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 515,2; punto de fusión: 81°C

Etapa B: Ácido (3-{3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-2-metilindolizin-1-il}fenoxi)acético

35 La disolución de 3,68 g (6,65 mmoles) de 2-amino-5-({1-[3-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)fenil]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo en 11 ml de ácido trifluoroacético y 35 ml de diclorometano a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vierte el medio de reacción en agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se concentra parcialmente, el precipitado amarillo formado se filtra, se lava con éter diisopropílico y se seca para proporcionar 2,75 g (92%) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 459,2; punto de fusión: 160°C

40 **Etapa C: 3,3'-{Etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(6-aminobenzoato de metilo)**

45 A 0,9 g (1,96 mmoles) de ácido 2-amino-5-({1-[3-(carboximetoxi)fenil]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoico, se añaden 0,55 ml (3,93 mmoles) de trietilamina y 1,12 g (2,16 mmoles) de PyBOP a 0°C bajo argón en 7 ml de N,N-dimetilformamida. Al cabo de 10 minutos, se añaden 66 µl (0,98 mmoles) de etano 1,2-diamina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 22 horas, se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se

concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano / metanol = 97/3) para proporcionar 0,68 g (73%) de un polvo amarillo.

MH+ = 941,8; punto de fusión: 165°C

5 **Etapa D: 3,3'-{Etano-1,2-diibis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)**

10 La disolución de 0,61 g (0,65 mmoles) del dímero obtenido en la Etapa E anterior y de 1,6 ml de sosa (1 M) en 11 ml de sulfóxido de dimetilo se calienta a 100°C durante 10 minutos y se vierte en 500 ml de una disolución acuosa que contiene 0,22 g de hidrógenosulfato de potasio. Se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (N,N-dimetilformamida). Se obtienen 424 mg (72%) de un polvo amarillo.

MH+ = 913,7

Etapa E

15 Se añaden 0,91 ml de sosa (1 M) a la suspensión de 424 mg (0,46 mmoles) del diácido carboxílico obtenido en la etapa D anterior en 40 ml de metanol. La disolución se concentra a sequedad, el sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca en vacío a 50°C. Se obtienen 405 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 4 H₂O).

punto de fusión: 237°C

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 9,00 (2H, d), 8,50 (2H, ancho t), 8,23 (2H, s), 7,36-7,54 (6H, m), 6,92-7,08 (8H, m), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,80 (2H, dd), 6,62 (2H, d), 4,55 (4H, s), 3,25-3,35 (4H, m), 2,06 (6H, s)

20 **Ejemplo 111**

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas C a E del Ejemplo 110, se prepara el Ejemplo 111 por dimerización del ácido (3-{3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-2-metilindolizin-1-il}fenoxi)acético (Etapa B del Ejemplo 110) con hexano-1,6-diamina.

Ejemplos 112 y 113

25 **Etapa A: Ácido (4-{3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-2-metilindolizin-1-il}fenoxi)acético**

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A y B del Ejemplo 110, se prepara el ácido (4-{3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-2-metilindolizin-1-il}fenoxi)acético a partir de [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]acetato de *tert*-butilo (CAS 769968-17-4 ; descrito en la solicitud de patente WO2004084813) y de 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2005028476).

30 MH⁺ = 459,1; punto de fusión: 239°C

Etapa B

Se obtienen los **Ejemplos 112 y 113** siguiendo los procesos descritos en las Etapas C a E del Ejemplo 110 por dimerización del ácido (4-{3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-2-metilindolizin-1-il}fenoxi)acético con etano 1,2-diamina y hexano-1,6-diamina respectivamente.

35 **Ejemplos 114 a 116**

Adaptando los procedimientos descritos en las Etapas A y B del **Ejemplo 64** después la Etapa C del **Ejemplo 54**, se preparan los **Ejemplos 114 a 116** por dimerización de 2-amino-5-[[6-(2-aminoetoxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil]benzoato de metilo (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO20055028476) con los diácidos carboxílicos adecuados (**Ejemplos R62 a R64**).

40 **Preparación de heterodímeros agonistas de los FGFR**

Ejemplo 117: Sal disódica del diácido 2-amino-5-[(1-{[3-(2-[[[3-((3-(4-amino-3-carboxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]amino)carbonil)fenoxi]acetil]amino)etil]amino}-2-oxoetoxi)benzoil]amino]-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico

Etapa A: Ácido 3-{2-[(2-[(3-[(3-[(benciloxi)carbonil]-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil)-2-metilindolizin-1-il)amino] carbonil]fenoxi)acetil]amino}etil]amino]-2-oxoetoxi}benzoico

5 A 1,1 g (2,62 mmoles) del diácido 3,3'-[etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]]benzoico (Ejemplo R13) en suspensión en 26 ml de diclorometano, se añaden sucesivamente 0,73 ml (5,23 mmoles) de trietilamina, 0,34 g (0,65 mmoles) de PyBOP y después de 15 minutos 0,32 g (0,65 mmoles) de bencil 5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo (descrito en la solicitud de patente WO03084956). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y se vierte en una disolución de bicarbonato saturada. El precipitado obtenido se filtra y se disuelve en agua. La disolución acuosa se acidifica y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Después de purificar el sólido obtenido mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex[®] LH20 (N,N-dimetilformamida), se obtienen 240 mg (41%) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 894,5 ; punto de fusión: 196,6 °C

Etapa B: 2-Amino-5-({1-[(3-[(2-[(3-[(3-[(benciloxi)carbonil]-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil)-2-metilindolizin-1-il)amino]carbonil] fenoxi)acetil]amino}etil]amino)-2-oxoetoxi}benzoil)amino]imidazo [1,5-a]piridin-3-il]carbonil)benzoato de metilo

15 A 232 mg (0,26 mmoles) del ácido carboxílico obtenido en la Etapa A anterior disuelto en 1,2 ml de N,N-dimetilformamida bajo nitrógeno, se añaden sucesivamente 0,12 ml (0,78 mmoles) de trietilamina, 0,19 g (0,36 mmoles) de PyBOP y después de 15 minutos 135 mg (0,39 mmoles) de hidrocloreuro de 2-amino-5-[(1-aminoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (Etapa B del Ejemplo 53) y 6 ml de N,N-dimetilformamida. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, se añaden 0,14 g de PyBOP. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con N,N-dimetilformamida y se filtra.

20 A 100 mg del sólido obtenido (éster activado) en disolución en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 42 mg de hidrocloreuro de 2-amino-5-[(1-aminoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo y 10 µl de trietilamina. A temperatura ambiente la reacción no evoluciona, se calienta a 60 °C durante 48 horas después de haber añadido 14 µl de trietilamina y 52 mg de PyBOP. La mezcla de reacción se filtra y el sólido obtenido se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex[®] LH20 (N,N-dimetilformamida). Se obtienen 5.1 mg (17%) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 1187,1

Etapa C: Diácido 3-{2-[(2-[(3-[(3-[(benciloxi)carbonil]-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil)-2-metilindolizin-1-il)amino] carbonil]fenoxi)acetil]amino}etil]amino]-2-oxoetoxi}benzoico

30 Se añaden 0,2 ml de sosa (1 M) a la disolución de 71 mg (0,06 mmoles) del heterodímero obtenido en la Etapa B anterior en 1,2 ml de sulfóxido de dimetilo y se agita la disolución a temperatura ambiente. Al cabo de 48 horas, se vuelven a añadir 0,18 ml de sosa (1 M) y se agita 24 horas. La disolución se vierte en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio, el precipitado obtenido se filtra y se seca. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex[®] LH20 (N,N-dimetilformamida) para proporcionar 24 mg (41%) de un polvo amarillo.

MH⁺ = 986,8

Etapa D

40 Se añaden 45,5 µl de sosa (1 M) a la disolución de 23 mg (0,02 mmoles) del dímero obtenido en la Etapa C anterior en 30 ml de metanol. Se concentra la disolución a sequedad y se recoge el sólido en acetona. El sólido se filtra y se seca en vacío a 50 °C durante 48 horas para proporcionar 16 mg (67%) de un polvo amarillo (sal disódica, 6 H₂O).

punto de fusión: 278,3 °C

45 ¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: 10,90 (1H, ancho s), 10,05 (1H, ancho s), 9,68 (1H, d), 9,12 (1H, d), 8,95 (1H, ancho s), 8,35-8,60 (2H, m) 8,28 (1H, d), 8,19 (1H, s), 7,00-8,00 (15H, m), 6,81 (1H, dd), 6,61 (2H, dd), 4,61 (2H, s), 4,57 (2H, s), 3,25-3,42 (4H, m) 1,96 (6H, s).

Ejemplo 118: Sal de L-Lisina del ácido 2-amino-5-({1-[(3-{2-[(2-[(4-{[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)-2-metilindolizin-1-il]carbamoil}fenoxi)acetil]amino}etil)amino]-2-oxoetoxi}benzoil)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoico

5 Procediendo según los procesos descritos en las Etapas A y B del Ejemplo 72, se prepara el Ejemplo 118 por dimerización del ácido 2-amino-5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2003084956) con el ácido 3-{2-[(2-[(4-carboxifenoxi)acetil]amino}etil)amino]-2-oxoetoxi}benzoico (Ejemplo R69).

punto de fusión: 213 °C

10 $^1\text{H-RMN}$ [(CD₃)₂SO, 400MHz]: 10,05 (1H, ancho s), 9,96 (1H, ancho s), 9,13 (2H, dd), 9,12 (1H, d), 8,30-8,38 (2H, m), 8,11-8,15 (2H, m), 8,06 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,46-7,50 (4H, m), 7,35 (3H, dd), 7,19 (2H, dd), 7,00-7,09 (4H, m), 6,85-6,77 (2H, m), 6,66 (2H, d), 4,59 (2H, s), 4,56 (2H, s), 3,13 (4H, t), 2,69 (4H, t), 1,95 (3H, s), 1,93 (3H, s) 1,30-1,74 (10H,m).

Ejemplo 119: Sal disódica del ácido 2-amino-5-({1-[(20-{[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)-1-metoxi-2-metilindolizin-8-il]oxi}-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il)oxi]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoico

15 **Etapa A: 2-Amino-5-({8-[(20-yodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il)oxi]-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo**

A la disolución de 2,0 g (5,64 mmoles) de 2-amino-5-[(8-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la Etapa F del Ejemplo 1) en 56 ml de tetrahidrofurano, se añaden gota a gota 12 ml (6,0 mmoles) de hexametildisililamiduro de potasio (disolución 0,5 M en tolueno) a -20 °C bajo nitrógeno. Se observa la formación de un precipitado rojo. Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se añaden 18,5 g (33,9 mmoles) de 1,20-diiodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano (Ejemplo R1). Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vierte el medio de reacción en una disolución de ácido clorhídrico (1 M) y se extrae con una mezcla de acetato de etilo/tetrahidrofurano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol: 100/0 a 90/10). Se obtienen 2,3 g (53 %) de un aceite amarillo.

MH⁺ = 773,1

Etapa B: 2-amino-5-({1-[(20-{[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)-1-metoxi-2-metilindolizin-8-il]oxi}-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il)oxi]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo

30 A la disolución de 0,63 g (1,94 mmoles) de 2-amino-5-[(1-hidroxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) en 7 ml de tetrahidrofurano, se añaden gota a gota 3,88 ml (1,94 mmoles) de hexametildisililamiduro de potasio (disolución 0,5 M en tolueno) a -20 °C bajo nitrógeno. Se observa la formación de un precipitado rojo al que se añaden 0,5 g (0,65 mmoles) del derivado yodado obtenido en la Etapa A anterior. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa saturada de sulfato de potasio y se extrae con una mezcla acetato de etilo/tetrahidrofurano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol: 100/0 a 90/10). Se obtienen 0,42 g (67 %) de un aceite amarillo.

40 MH⁺ = 969,3 con RT = 22,05 (método A)

Etapa C

Procediendo según el proceso descrito en las Etapas D y E del Ejemplo 7, se realiza la saponificación del diéster metílico obtenido en la Etapa anterior y la salificación con sosa (sal disódica, 4,5 moles de agua).

punto de fusión: 280°C

45 $^1\text{H-RMN}$ [(CD₃)₂SO, 400MHz]: 9,07 (1H, d), 8,60 (1H, d), 8,12 (2H, d), 7,55 (1H, d), 7,34 (2H, dd), 6,96 (1H, dd), 6,71 (1H, ddd), 6,52-6,60 (3H, m), 6,36 (1H, d), 4,22 (2H, ancho t), 4,06 (2H, ancho t), 3,83 (2H, ancho t), 3,76 (3H, s), 3,46-3,67 (22H, m), 1,98 (3H, s), 1,91 (3H, s) (los protones de los -NH₂ proporcionan una señal ancha 6,0-9,0 ppm)

Ejemplo 120: Sal disódica del ácido 2-amino-5-((6-[(20-[[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)-1-metoxi-2-metilindolizin-8-il]oxi]-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il]oxi]-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil)benzoico

Procediendo según el proceso descrito en las Etapas B y C del Ejemplo 119, se prepara el Ejemplo 120 a partir de 2-amino-5-((8-[(20-yodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il]oxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil)benzoato de metilo (descrito en la Etapa A del Ejemplo 119) y de 2-amino-5-[(6-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la Etapa F del Ejemplo 11). (Sal disódica, 6,4 moles de agua).

punto de fusión: 274 °C

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 400MHz]: 8,89 (1H, d), 8,60 (1H, d), 8,12 (2H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,34 (2H, m), 6,85 (1H, dd), 6,53-6,60 (3H, m), 6,37 (1H, d), 4,21 (2H, ancho t), 4,03 (2H, ancho t), 3,83 (2H, ancho t), 3,80 (3H, s), 3,70-3,77 (5H, m), 3,46-3,65 (20H, m), 1,93 (3H, s), 1,91 (3H, s) (los protones de los -NH₂ proporcionan una señal ancha 6,0-9,0 ppm)

Ejemplo 121: Sal disódica del ácido 2-amino-5-((1-[(20-[[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)-1-metoxiindolizin-2-il]fenoxi]-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il]oxi]-2-metilindolizin-3-il)carbonil)benzoico**Etapa A: 2-amino-5-[(2-[[4-[(20-yodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il]oxi]fenil]-1-metoxiindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo**

Procediendo según el protocolo descrito en la Etapa A del Ejemplo 119, se prepara el 2-amino-5-[(2-[[4-[(20-yodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il]oxi]fenil]-1-metoxiindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (aceite marrón) por alquilación del 2-amino-5-[[2-(4-hidroxifenil)-1-metoxiindolizin-3-il]carbonil]benzoato de metilo (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2003084956) con 1,20-diyodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano (**Ejemplo R1**).

MH⁺ = 835,2 con RT = 21,15 min (método A)

Etapa B: 2-Amino-5-((1-[(20-[[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)-1-metoxiindolizin-2-il]fenoxi]-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il]oxi]-2-metilindolizin-3-il)carbonil)benzoato de metilo

Procediendo según el protocolo descrito en la Etapa B del Ejemplo 119, se prepara 2-amino-5-((1-[(20-[[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)-1-metoxiindolizin-2-il]fenoxi]-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il]oxi]-2-metilindolizin-3-il)carbonil)benzoato de metilo (aceite amarillo) por alquilación de 2-amino-5-[(1-hidroxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) con el derivado yodado obtenido en la Etapa A anterior.

MH⁺ = 1.031,3 con RT = 22,79 min (método A)

Etapa C

Mismo proceso que en la Etapa C del **Ejemplo 119** (sal disódica, 8 moles de agua).

punto de fusión: 196 °C

¹H-RMN [(CD₃)₂SO, 400MHz]: 9,04 (1H, d), 8,80 (1H, d), 8,13 (2H, dd), 7,56 (2H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,13 (2H, d), 7,04 (1H, dd), 6,93-6,96 (2H, m), 6,70-6,76 (4H, m), 6,56 (1H, dd), 6,12 (1H, d), 4,07 (2H, ancho t), 4,00 (2H, ancho t), 3,62-3,70 (4H, m), 3,60 (3H, s), 3,45-3,59 (20H, m), 1,98 (3H, s) (los protones de los -NH₂ proporcionan una señal ancha 6,0-9,0 ppm)

Preparación y/o referencias de los reactivos utilizados en las etapas de dimerizaciones de los Ejemplos 1 a 121 descritos anteriormente.**Ejemplo R1: 1,20-Diyodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano**

CAS 153399-56-5 ; J.-F. Nierengarten, C. O. Dietrich-Buchecker y J.-P. Sauvage, J. Am. Chem. Soc., 1994, 116(1), 375-376.

Ejemplo R2: 1,17-Diyodo-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano

CAS 118798-05-3 ; C. O. Dietrich-Buchecker y J. P. Sauvage, Angew. Chem., 1989, 101 (2), 192-194.

Ejemplo R3: 1,14-Diyodo-3,6,9,12-tetraoxatetradecano

CAS 76871-59-5 ; L. A. Frederick, T. M. Fyles, N. P. Gurprasad, D. M. Whitfield, Can. J. Chem, 1981, 59, 1724-1733.

Ejemplo R4: 1-Yodo-2-[2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etoxi]etano

5 CAS 36839-56-2 ; N. K. Dalley, K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw, M. M. England, X. Kou, R. M. Izatt, Tetrahedron, 1994, 50 (9), 2721-2728.

Ejemplo R5: 1-Yodo-2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etano

CAS 36839-55-1: comercial

Ejemplo R6: 1-Bromo-2-(2-bromoetoxi)etano

CAS 5414-19-7: comercial

10 Ejemplo R7: Etano-1,2-diilbis(oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilenmetilen)dimetanosulfonato

15 A la disolución de 0,40 g (1,10 mmoles) de [etano-1,2-diilbis(oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilen)]dimetanol (CAS 197573-04-9; J. E. Kickham, S. J. Loeb, S. L. Murphy, Chemistry-A European Journal, 1997, 3(8), 1203-1213) en 8 ml de diclorometano a -20°C bajo nitrógeno, se añaden 0,46 ml (3,31 mmoles) de trietilamina y 0,18 ml (2,26 mmoles) de cloruro de mesilo. Se agita la disolución a -20°C durante 3 horas, se vierte en ácido clorhídrico (1 M) y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 0,50 g (88 %) de un aceite incoloro.

MNH₄⁺ = 536,3

Ejemplo R8: 1,1'-[etano-1,2-diilbis(oxietano-2,1-diiloxi)]bis[4-(bromometil)benceno]

20 CAS 110911-60-9 ; B. Cabezón, J. F. Cao, M. Raymo, J. F. Stoddart, A. J. P. White y D. J. Williams, Chemistry-A European Journal, 2000, 6(12), 2262-2273.

Ejemplo R9: 1,1'-[octan-1,8-diiloxi]]bis[4-(bromometil)benceno]

CAS 263715-25-9 ; C. A. Schalley, G. Silva; Nising, F. Carl; P. Linnartz, Helvetica Chimica Acta, 2002, 85(6), 1578-1596.

Ejemplo R10: Piperacín-1,4-diildietano-2,1-diil dimetanosulfonato

25 CAS 48185-66-6 ; descrito en Sv. Zikolova, R. Konstantinova, L. Zhelyazkov, G. Sheikova, Trudove na Nauchnoizsledovatel'skiya Khimikofarmatsevtichen Institut, 1972, 7, 117-22.

Ejemplo R11: 1,3-bis(2-yodoetil)-5-metoxibenceno**Etapa A: Dietil 2,2'-[(5-metoxi-1,3-fenilen)bis(oxi)]diacetato**

30 A la suspensión de 3,1 g (71,4 mmoles) de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite) en 180 ml de 1-metil-2-pirolidinona bajo argón, se añaden 5,0 g (35,7 mmoles) de 5-metoxibenceno-1,3-diol y al cabo de 10 minutos 8,7 ml (78,5 mmoles) de 2-bromoacetato de etilo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo =95/5). Se obtienen 5,9 g
35 (53 %) de una goma incolora.

MH⁺ = 313,1

Etapa B: 2,2'-[(5-Metoxi-1,3-fenilen)bis(oxi)]dietanol

40 En un matraz de tres bocas bajo argón, se introducen 10 ml de hidruro de aluminio y litio (1 M en tetrahidrofurano). Después de haber enfriado la disolución a 0°C , se añade 1,0 g (3,2 mmoles) de 2,2'-[(5-metoxi-1,3-fenilen)bis(oxi)]diacetato de dietilo en disolución en 6 ml de tetrahidrofurano. Se observa la formación de un

precipitado blanco. Al cabo de una hora de agitación a temperatura ambiente, se añade lentamente acetato de etilo a 0°C. Se vierte la mezcla en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Se obtiene 1,0 g (78%) de un polvo blanco.

5 MH+ = 229,5

Etapa C

10 A la disolución de 0,43 g (1,88 mmoles) del diol obtenido en la Etapa anterior en 3 ml de acetonitrilo, 4,5 ml de éter etílico y 2 ml de tetrahidrofurano, se añaden 1,28 g (4,88 mmoles) de trifetilfosfina y 0,35 g (5,14 mmoles) de imidazol. Después de haber enfriado la disolución a 0°C, se añaden 1,36 g (5,36 mmoles) de yodo en partes. La disolución se agita a 0°C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vierte en una disolución de bisulfato de sodio (10%) y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/acetato de etilo = 100/0 a 60/60). Se obtienen 0,75 g (89%) de un polvo blanco.

15 MH+ = 449,0

Ejemplo R12: Diácido 3,3'-(octano-1,8-diilbis(oxi))benzoico

CAS 112763-29-8 ; D. Ramprasad, W. K. Lin, K. A. Goldsby, D. H. Busch, J. Am. Chem. Soc., 1988, 110(5), 1480-1487.

Ejemplo R13: Diácido 3,3'-(etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi])benzoico

20 Etapa A: 3-(2-cloro-2-oxoetoxi)benzoato de etilo

A una disolución de 20,0 g (89,2 mmoles) de ácido [3-(etoxicarbonil)fenoxi]acético (A. Banerjee, M. M. Adak, S. Das, S. Banerjee, S. Sengupta, Indian Chem. Soc., 1987, 64, 1, 34-37) en 200 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 32,5 ml (0,45 moles) de cloruro de tionilo y 10 µl de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agita a reflujo durante 1 hora, se concentra a sequedad y se seca en vacío a 50 °C una noche y se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

25 Etapa B

30 A la disolución de 21,4 g (88,2 mmoles) del cloruro de ácido obtenido en la etapa anterior en 170 ml de diclorometano, se añaden gota a gota 2,95 ml (44,1 mmoles) de etano 1,2-diamina en disolución en 10 ml de diclorometano y 12,3 ml (88,2 mmoles) de trietilamina a temperatura ambiente. La reacción es exotérmica (se enfría con un baño de hielo) y se observa la formación de un precipitado blanco. Una vez ha terminado la adición, se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de diluir con diclorometano, se lava la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio, una disolución de bicarbonato de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio antes de concentrarla a sequedad. El sólido obtenido se recoge en heptano, se filtra y se seca para proporcionar 19,2 g (92%) de un polvo blanco.

MH⁺ = 473,3

35 Etapa C

A la suspensión de 19,5 g (40,3 mmoles) de diéster etílico en 65 ml de 1,4-dioxano y 65 ml de etanol, se añaden 100 ml de sosa (1 M) y se calienta la mezcla a 100 °C durante 1 hora. La disolución limpia se vierte en 150 ml de ácido clorhídrico (1 M). El precipitado obtenido se filtra, se lava abundantemente con agua y se seca en vacío a 50°C para proporcionar 14,4 g (85 %) de un polvo blanco.

40 MH⁺ = 417,3 ; punto de fusión: 282 °C

Ejemplo R14: Diácido 4,4'-(etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi])benzoico

Etapa A

45 A 4,6 g (16,1 mmoles) del ácido {4-[(benciloxi)carbonil]fenoxi}acético (descrito en la solicitud de patente WO2001060813) en disolución en 50 ml de diclorometano, se añaden 4,9 ml (35,4 mmoles) de trietilamina y 7,8 g (17,7 mmoles) de BOP[®] bajo argón a 0 °C. Al cabo de 30 minutos, se añaden 0,54 ml (8,03 mmoles) de etano 1,2-

diamina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se extrae con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se forma un precipitado que se filtra, se lava con agua y se seca. Se obtienen 3,0 g de un polvo blanco que se utiliza sin purificación en la etapa de saponificación siguiente.

5 Etapa D

Se añaden 12,6 ml de sosa (1 M) a la disolución de 3,0 g (5,03 mmoles) del diéster dietílico obtenido en la etapa C anterior en 40 ml de 1-metil-2-pirolidinona. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se acidifica el medio de reacción añadiendo ácido clorhídrico (1 M). Se filtra el precipitado y se lava con agua. Después de secar en vacío se obtienen 1,3 g de un polvo blanco.

10 $MH^+ = 417,5$; punto de fusión: 270 °C

Ejemplo R15: Sal sódica del diácido 3,3'-[2-(dimetilamino)propano-1,3-diil]bis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]benzoico

15 Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A a C del Ejemplo R13, se prepara el **Ejemplo R15** por dimerización del ácido [3-(etoxicarbonil)fenoxi]acético con N₂,N²-dimetilpropano-1,2,3-triamina. Para la etapa C, cuando la saponificación del diéster ha finalizado, el medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge en tolueno y se concentra a sequedad, se disuelve en metanol y se concentra a sequedad para proporcionar una goma amarilla. El producto se disuelve en metanol y se precipita en éter diisopropílico. El precipitado se filtra y se seca en vacío a 50°C para proporcionar un polvo blanco.

$MH^+ = 474,4$; punto de fusión: 280°C

20 **Ejemplo R16: Sal sódica del diácido 3,3'-[2-[(dimetilamino)metil]propano-1,3-diil]bis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]benzoico**

Siguiendo los procesos descritos en el **Ejemplo R15**, se prepara el **Ejemplo R16** por dimerización del ácido [3-(etoxicarbonil)fenoxi]acético con 2-(aminometil)-N,N-dimetilpropano-1,3-diamina. Se obtiene un polvo blanco.

$MH^+ = 488,4$; punto de fusión: 289 °C

25 **Ejemplo R17: Diácido 3,3'-[2-(2-hidroxipropano-1,3-diil)bis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]benzoico**

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A a C del **Ejemplo R13**, se prepara el **Ejemplo R15** por dimerización del ácido [3-(etoxicarbonil)fenoxi]acético con 1,3-diaminopropan-2-ol. Se obtiene un polvo blanco.

$MH^+ = 447,4$; punto de fusión: 201°C

Ejemplo R18: Sal sódica del diácido 3,3'-[etano-1,2-diilbis[(metilimino)etano-2,1-diiloxi]benzoico

30 Etapa A

35 La mezcla de 4,0 g (12,5 mmoles) de 3-(2-yodoetoxi)benzoato de etilo (véase la preparación del análogo éster metílico CAS 225122-62-3: P.D. Greenspan, et al., J. Med. Chem., 2001, 44, 4524-4534.), 0,78 ml (6,2 mmoles) de N,N-dimetiletano-1,2-diamina y 1,73 g (12,3 mmoles) de carbonato de potasio en 23 ml de N,N-dimetilformamida, se calienta a 60°C durante 3 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se extrae con agua. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad para proporcionar un aceite amarillo.

$MH^+ = 473,2$

Etapa B

40 Se añaden 6,5 ml de sosa (1 M) a la suspensión de 1,53 g (3,24 mmoles) del diéster etílico obtenido en la etapa A anterior en 20 ml de etanol. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 17 horas. El medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge en etanol y se concentra a sequedad para proporcionar un polvo blanco en tres veces. El producto se pone en suspensión en acetona, se filtra y se seca en vacío a 50°C para proporcionar un polvo blanco.

$MH^+ = 417,2$; punto de fusión = 210 °C

Ejemplo R19: Sal sódica del diácido 3,3'-{etano-1,2-diilbis[(bencilimino)etano-2,1-diiloxi]}benzoico

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A y B del **Ejemplo R18**, se prepara el **Ejemplo R19** por dimerización de 3-(2-yodoetoxi)benzoato de etilo con N,N-dibenciletano-1,2-diamina. Se obtiene un polvo blanco.

MH⁺ = 569,3

5 **Ejemplo R20: Sal disódica del diácido 4,4'-{etano-1,2-diilbis[(metilimino)etano-2,1-diiloxi]}benzoico**

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A y B del **Ejemplo R18**, se prepara el **Ejemplo R20** por dimerización de 4-(2-yodoetoxi)benzoato de etilo [CAS 56703-36-7 descrito en M. Kanao et al., Chem. Pharm. Bull., 1988, 36(8), 2968-76] con N,N-dimetiletano-1,2-diamina. Se obtiene un polvo blanco.

MH⁺ = 417,1

10 **Ejemplo R21: Diácido 3,3'-[(3,4-dioxociclobut-1-en-1,2-diil)bis(iminoetano-2,1-diiloxi)]benzoico****Etapas A**

15 Bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se añaden 0,39 g de 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (2,27 mmoles) a una disolución de 1,04 g de 3-(2-aminoetoxi)benzoato de etilo (4,98 mmoles) [véase la preparación del análogo éster metílico CAS 153938-41-1 descrito en C.C. Appeldoorn et al., Tetrahedron Asymm., 2005, 16(2), 361-372.] en 23 ml de diclorometano. El medio de reacción se espesa al cabo de 24 h de reacción. Después de 6 días de agitación, el medio de reacción se filtra. El sólido obtenido se recoge en éter diisopropílico, se filtra y se seca en vacío. Después de secar, se obtienen 1,98 g (87 %) de diéster etílico en forma de un polvo blanco.

MH⁺ = 497,2 ; punto de fusión = 144,8 °C

Etapas B

20 Se añaden 4,2 ml de sosa (1 M) a la disolución del diéster obtenido en la etapa anterior en 3,8 ml de sulfóxido de dimetilo. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa de hidrógenosulfato de potasio (2,2 eq.). El diácido carboxílico precipita, se filtra, se lava con agua hasta pH neutro y se seca en vacío para proporcionar el diácido carboxílico en forma de un polvo blanco.

MH⁺ = 441,3 ; punto de fusión = 281,5 °C

25 **Ejemplo R22: Sal sódica del diácido 3,3'-[(1,2-dioxoetano-1,2-diil)bis(iminoetano-2,1-diiloxi)]benzoico****Etapas A**

30 Se añaden 2,82 g (8,70 mmoles) de 1-benzotriazolilo oxalato a una disolución de 2,02 g (9,67 mmoles) de 3-(2-aminoetoxi)benzoato de etilo [véase la preparación del análogo éster metílico CAS 153938-41-1 descrita en C.C. Appeldoorn et al., Tetrahedron Asymm., 2005, 16(2), 361-372] en 97 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agita durante 6 días a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte en una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae con una mezcla acetato de etilo/tetrahidrofurano (1/1). La fase orgánica se lava con agua hasta pH neutro y a continuación con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se recoge en éter diisopropílico, se filtra y se seca en vacío para proporcionar 1,59 g (70 %) de diéster en forma de un polvo blanco.

35 MH⁺ = 497,2

Etapas B

40 Se añaden 5 ml de sosa (1 M) a la disolución de 1,1 g (2,31 mmoles) del diéster en 35 ml de N-metilpirrolidinona. Después de 21 horas de agitación, el medio de reacción se vierte en 350 ml de acetona. La sal de sodio precipita, se filtra, se lava con acetona y se seca en vacío para proporcionar el diácido carboxílico en forma de un polvo blanco.

MH⁺ = 417,1

Ejemplo R23: Diácido 4,4'-[etano-1,2-diilbis(metilimino)(2-oxoetano-2,1-diiloxi)]benzoico

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A y B del **Ejemplo R14**, se prepara el **Ejemplo R23** por dimerización del ácido {4-[(benciloxi)carbonil]fenoxi}acético (descrito en la solicitud de patente WO2001060813) con N,N-dimetiletano-1,2-diamina. Se obtiene un polvo blanco.

5 MH⁺ = 445,2 ; punto de fusión: 178°C

Ejemplo R24: Diácido 4,4'-[oxibis(etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxi)]benzoico

CAS 111630-85-4 ; K. N. Wiegel, A. C. Griffin,; M. S. Black, D. A. Schiraldi, Journal of Applied Polymer Science, 2004, 92(5), 3097-3106.

Ejemplo R25: Diácido 4,4'-[etano-1,2-diilbis(oxietano-2,1-diiloxi)]benzoico

10 CAS 101678-92-6 ; B. M. Vogel, S. K. Mallapragada, Biomaterials, 2004, Fecha del Volumen 2005, 26 (7), 721-728.

Ejemplo R26: Diácido 4,4'-[oxibis(etano-2,1-diiloxi)]benzoico

CAS 69984-27-6 ; D. H. Hua, M. Tamura, M. Masahiro, K. Werbovetz, D. Delfin, M. Salem y P. K. Chiang, Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 20, 4357-4362.

Ejemplo R27: Diácido 4,4'-[etano-1,2-diilbis(oxi)]benzoico

15 CAS 3753-05-7 ; R. van Helden y A. F. Bickel, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1961, 80, 1237-1253

Ejemplo R28: Diácido 4,4'-[propano-1,3-diilbis(oxi)]benzoico

CAS 3753-81-9 ; F. H. McMillan, J. Am. Chem. Soc, 1952, 74, 5229-5230.

Ejemplo R29: Diácido 4,4'-[etano-1,3-diilbis(oxi)]benzoico

CAS 3753-05-7 ; G. Avitabile et al., J. of Polymer Science, Parte B: Polymer Physics, 1999, 37(14), 1687-1701.

20 **Ejemplo R30: Diácido 3,3'-[1,3-fenilenbis(sulfoniliminoetano-2,1-diiloxi)]benzoico**

Etapa A

Se añaden 0,77 ml (5,5 mmoles) de trietilamina y 0,61 g (2,2 mmoles) de cloruro de 1,3-bencenodisulfonilo a una disolución de 1,01 g (4,84 mmoles) de 3-(2-aminoetoxi)benzoato de etilo [véase la preparación del análogo éster metílico CAS 153938-41-1 descrita en C.C. Appeldoorn et al., Tetrahedron Asymm., 2005, 16(2), 361-372] en 22 ml de diclorometano. Después de 5 días de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte en una disolución acuosa de ácido clorhídrico (0,1 N) y se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se recoge en éter diisopropílico, se filtra y se seca en vacío para proporcionar 1,23 g (90 %) de diéster en forma de un polvo blanco.

30

MH⁺ = 621,2; punto de fusión: 124,7°C

Etapa B

Siguiendo el proceso descrito en la Etapa B del **Ejemplo R21**, se obtiene el diácido carboxílico en forma de un polvo blanco.

35 MH⁺ = 565,2; punto de fusión: 226,2°C

Ejemplo R31: Diácido 3,3'-[(1,3-dioxopropano-1,3-diil)bis(iminoetano-2,1-diiloxi)]benzoico**Etapa A**

5 Bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se añaden respectivamente EDCI (1,02 g / 5,34 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (0,72 g / 5,34 mmoles), trietilamina (0,75 ml / 5,34 mmoles) y ácido malónico (0,25 g / 2,43 mmoles) a una disolución de 3-(2-aminoetoxi)benzoato de etilo [véase la preparación del análogo éster metílico CAS 153938-41-1 descrita en C.C. Appeldoorn et al., Tetrahedron Asymm., 2005, 16(2), 361-372] (1,02 g / 4,86 mmoles) en 24 ml de N,N-dimetilformamida. Después de 24 horas de agitación, el medio de reacción se vierte en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua hasta pH neutro y a continuación con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra a sequedad. El aceite obtenido se recoge en éter diisopropílico, se obtiene un precipitado blanco, se filtra y se seca en vacío para proporcionar 0,76 g (64%) de diéster en forma de un polvo blanco.

MH+ = 487,3; punto de fusión: 98,9°C

Etapa B

15 Siguiendo el proceso descrito en la Etapa B del **Ejemplo R21**, se obtiene el diácido carboxílico en forma de un polvo blanco.

MH+ = 431,2; punto de fusión: 240,8°C

Ejemplo R32: Diácido 3,3'-[1,4-fenilenbis(carboniliminoetano-2,1-diiloxi)]benzoico**Etapa A**

20 Siguiendo el proceso descrito en la Etapa C del **Ejemplo 53**, se realiza el acoplamiento de 3-(2-aminoetoxi)benzoato de etilo [véase la preparación del análogo éster metílico CAS 153938-41-1 descrita en C.C. Appeldoorn et al., Tetrahedron Asymm., 2005, 16(2), 361-372] con ácido tereftálico.

MH+ = 549,3; punto de fusión: 153,5°C

Etapa B

25 Siguiendo el proceso descrito en la Etapa B del **Ejemplo R21**, se realiza la saponificación del diéster para obtener el diácido carboxílico en forma de un polvo blanco.

MH+ = 493,2; punto de fusión: 284,5°C

Ejemplo R33: Diácido 3,3'-[piridin-3,5-diilbis(carboniliminoetano-2,1-diiloxi)]benzoico**Etapa A**

30 Siguiendo el proceso descrito en la Etapa C del **Ejemplo 53**, se realiza el acoplamiento de 3-(2-aminoetoxi)benzoato de etilo [véase la preparación del análogo éster metílico CAS 153938-41-1 descrita en C.C. Appeldoorn et al., Tetrahedron Asymm., 2005, 16(2), 361-372] con el ácido 3,5 piridin carboxílico.

MH+ = 550,3; punto de fusión: 121°C

Etapa B

35 Siguiendo el proceso descrito en la Etapa B del **Ejemplo R21**, se realiza la saponificación del diéster para obtener el diácido carboxílico en forma de un polvo blanco.

MH+ = 494,1 ; punto de fusión: 246,5 °C

Ejemplo R34: Diácido 3,3'-{etano-1,2-diilbis[(metilimino)(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}benzoico

40 Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A a C del **Ejemplo R13**, se prepara el **Ejemplo R34** por dimerización del ácido [3-(etoxicarbonil)fenoxi]acético con N,N-dimetiletano-1,2-diamina. Se obtiene un polvo blanco.

MH⁺ = 445,2 ; punto de fusión: 179 °C

Ejemplo R35: Diácido 3,3'-((1R,2R)-ciclopropano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi])benzoico

5 Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A a C del **Ejemplo R13**, se prepara el **Ejemplo R35** por dimerización del ácido [3-(etoxicarbonil)fenoxi]acético con 1,2-trans-ciclopropanodiamina (CAS 758637-65-9). Se obtiene un polvo blanco.

MH⁺ = 429,3 ; punto de fusión: 121 °C

Ejemplo R36: Diácido 3,3'-((1R,2S)-ciclopropano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi])benzoico

10 Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A a C del **Ejemplo R13**, se prepara el **Ejemplo R36** por dimerización del ácido [3-(etoxicarbonil)fenoxi]acético con 1,2-cis-ciclopropanodiamina (CAS 365996-16-3). Se obtiene un polvo blanco.

MH⁺ = 429,3 ; punto de fusión: 253 °C

Ejemplo R37: Diácido 3,3'-[metilenbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]] benzoico

15 Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A a C del **Ejemplo R13**, se prepara el **Ejemplo R37** por dimerización del ácido [3-(etoxicarbonil)fenoxi]acético con metilendiamina. Se obtiene un polvo blanco.


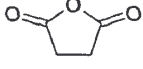
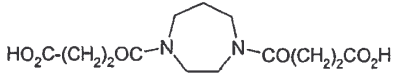
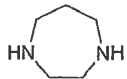


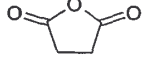
MH⁺ = 401,4 ; punto de fusión: 252 °C

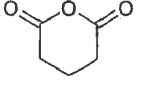
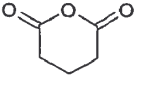
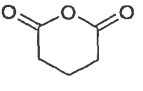
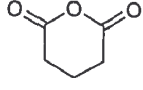
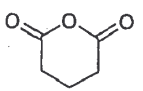

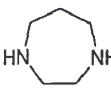
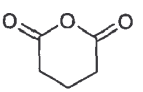
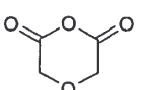
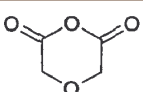
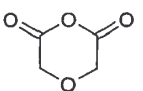
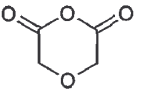

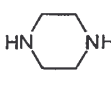
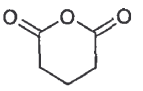

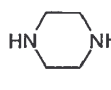
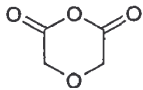
Ejemplo R38: N, N'-etilen-bis-(ácido N-metilsuccinámico)

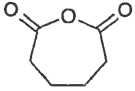

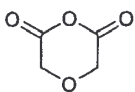
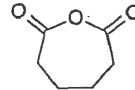
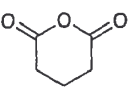
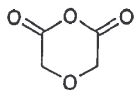
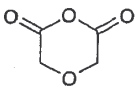
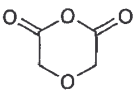
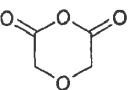
CAS 62538-62-9 ; descrito en R.E. Asay et al., J. Heterocyclic Chem., 1977, 14(1), 85-90

Ejemplos R39 a R64

20 Siguiendo el proceso descrito para la preparación del **Ejemplo R38**, se preparan los diácidos carboxílicos R39 a R61 con las diaminas y los anhídridos proporcionados en la tabla siguiente.

	diácidos carboxílicos	diaminas	anhídridos	MH ⁺ /RT (Método D)
R39	HO ₂ C-CH ₂ CH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ - (OCH ₂ CH ₂) ₂ N(CH ₃)COCH ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₃)HNCH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₂ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 377,2 RT= 0,674 min
R40	HO ₂ C-CH ₂ CH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ - OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₃)HNCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 333,0 RT= 0,635 min
R41				MH ⁺ = 301,0 RT= 0,251 min
R42	HO ₂ C-CH ₂ CH ₂ CON(CH ₃)(CH ₂) ₈ - N(CH ₃)COCH ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₃)HN(CH ₂) ₈ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 373,2 RT= 0,989 min
R43	HO ₂ C-CH ₂ CH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ - CH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ CH ₂ CO ₂ H	- (CH ₃)HNCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 303,2 RT= 0,561 min

	diácidos carboxílicos	diaminas	anhídridos	MH ⁺ /RT (Método D)
R44	HO ₂ C-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ - (OCH ₂ CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	(CH ₃)HNCH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₂ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 405,2 RT= 0,740 min
R45	HO ₂ C-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃) (CH ₂) ₈ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	(CH ₃)HN(CH ₂) ₈ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 401,2 RT= 1,028 min
R46	HO ₂ C-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃) (CH ₂) ₆ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	(CH ₃)HN(CH ₂) ₆ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 373,2 RT= 0,885 min
R47	HO ₂ C-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ - OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	(CH ₃)HNCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 361,1 RT= 0,734 min
R48	HO ₂ C-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃) (CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	(CH ₃)HN(CH ₂) ₂ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 317,2 RT= 0,599 min
R49	HO ₂ C-(CH ₂) ₃ OC-N  N-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ H			MH ⁺ = 329,0 RT= 0,623 min
R50	HO ₂ C-CH ₂ OCH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ - (OCH ₂ CH ₂) ₂ N(CH ₃)COCH ₂ OCH ₂ CO ₂ H	(CH ₃)HNCH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₂ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 409,2 RT= 0,616 min
R51	HO ₂ C-CH ₂ OCH ₂ CON(CH ₃)(CH ₂) ₈ - N(CH ₃)COCH ₂ OCH ₂ CO ₂ H	(CH ₃)HN(CH ₂) ₈ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 405,2 RT= 0,953 min
R52	HO ₂ C-CH ₂ OCH ₂ CON(CH ₃)(CH ₂) ₆ - N(CH ₃)COCH ₂ OCH ₂ CO ₂ H	(CH ₃)HN(CH ₂) ₆ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 377,2 RT= 0,786 min
R53	HO ₂ C-CH ₂ OCH ₂ CON(CH ₃)(CH ₂) ₃ - N(CH ₃)COCH ₂ OCH ₂ CO ₂ H	(CH ₃)HN(CH ₂) ₃ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 355,2 RT= 0,413 min
R54	HO ₂ C-(CH ₂) ₃ CO-N  N-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ H			MH ⁺ = 315,2 RT= 0,591 min
R55	HO ₂ C-CH ₂ OCH ₂ CO-N  N-COCH ₂ OCH ₂ CO ₂ H			MH ⁺ = 319,2 RT= 0,181 min

	diácidos carboxílicos	diaminas	anhídridos	MH ⁺ /RT (Método D)
R56	HO ₂ C-(CH ₂) ₄ CON(CH ₃) (CH ₂) ₃ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₄ CO ₂ H	(CH ₃)HN(CH ₂) ₃ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 359,2 RT= 0,770 min
R57	HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) (CH ₂) ₆ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₃)HN(CH ₂) ₆ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 345,2 RT= 0,831 min
R58	HO ₂ C-CHOCH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ OCH ₂ CO ₂ H	(CH ₃)HNCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 365,0 RT= 0,507 min
R59	HO ₂ C-(CH ₂) ₄ CON(CH ₃) (CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₄ CO ₂ H	(CH ₃)HN(CH ₂) ₂ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 345,2 RT= 0,717 min
R60	HO ₂ C-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃) (CH ₂) ₃ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	(CH ₃)HN(CH ₂) ₃ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 331,2 RT= 0,671 min
R61	HO ₂ C-CH ₂ OCH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ - CH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ OCH ₂ CO ₂ H	(CH ₃)HNCH ₂ -CH ₂ NH(CH ₃)		MH ⁺ = 321,2 RT= 0,210 min
R62	HO ₂ C-CH ₂ OCH ₂ CONHCH ₂ - CH ₂ NHCOCH ₂ OCH ₂ CO ₂ H	H ₂ NCH ₂ CH ₂ NH ₂		MH ⁺ =293,2 RT=0,167 min
R63	HO ₂ C-CH ₂ OCH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ O CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ OCH ₂ CO ₂ H	H ₂ NCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ N H ₂		MH ⁺ =337,2- RT=0,263 min
R64	HO ₂ C-CH ₂ OCH ₂ CONH(CH ₂ CH ₂ O) ₂ - CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ OCH ₂ -CO ₂ H	H ₂ N(CH ₂ CH ₂ O) ₂ - CH ₂ CH ₂ NH ₂		MH ⁺ =381,2 RT=0,487 min

Ejemplo R65: 2,2'-[Etano-1,2-diilbis(oxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilen)] bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)

5 La mezcla de 3,0 g (13,6 mmoles) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, 2,51 g (6,82 mmoles) de 1-yodo-2-[2-(2-yodoetoxi)eto]etano (Ejemplo R5) y 8,9 g (27,3 mmoles) de carbonato de cesio en 30 ml de N,N-dimetilformamida se calienta a 60°C durante 5 horas. La disolución se vierte en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente ciclohexano/éter diisopropílico = 90/10 a 0/100) para proporcionar 1,8 g (47%) de un polvo blanco.

10 MH⁺ = 555,5; punto de fusión: 97°C

Ejemplo R66: 2,2'-[Oxibis(etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilen)] bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)

5 Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo R65, se prepara el Ejemplo R66 por dimerización de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol con 1-yodo-2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etano (Ejemplo R4). Se obtiene un polvo blanco.

MH+ = 599,4; punto de fusión: 55 °C

Ejemplo R67: 2,2'-[Etano-1,2-diilbis(oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilen)] bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)

10 Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo R65, se prepara el Ejemplo R67 por dimerización de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol con 1-yodo-2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etano (Ejemplo R5). Se obtiene un polvo blanco.

MNH₄⁺ = 572,4

Ejemplo R68: Diácido [oxibis(etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilen)]borónico

15 La mezcla de 3,0 g (13,6 mmoles) de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, 2,82 g (6,82 mmoles) de 1-yodo-2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etano (Ejemplo R4) y 8,88 g (27,3 mmoles) de carbonato de cesio en 30 ml de N,N-dimetilformamida se calienta a 60°C durante 5 horas. La disolución se vierte en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Se obtiene el diéster borónico débil en parte hidrolizado en ácido borónico.

20 El producto bruto de la reacción se pone en disolución en una mezcla de 20 ml de 1,2-dimetoxietano y de 80 ml de agua en presencia de 3,18 g (30,1 mmoles) de carbonato de sodio. Después de 3 días de agitación a temperatura ambiente, la disolución acuosa se lava con acetato de etilo, se acidifica con una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Se obtienen 0,82 g (28%) de un polvo blanco.

MH+ = 435,3

Ejemplo R69: Ácido 3-[2-[(2-[(4-carboxifenoxi)acetil]amino)etil]amino]-2-oxoetoxi]benzoico**Etapa A: 3-[2-[(2-Aminoetil)amino]-2-oxoetoxi]benzoato de etilo**

30 A 2,06 g (9,2 mmoles) de ácido {4-[(benciloxi)carbonil]fenoxi}acético (descrito en la solicitud de patente WO2001060813) en 46 ml de diclorometano bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se añaden 1,94 ml (14 mmoles) de trietilamina, 5,73 g (11 mmoles) de PyBOP y 1,45 ml (9,2 mmoles) de *N-terc*-butiloxicarbonil-etilendiamina. Después de 22 horas de agitación, el medio de reacción se vierte en una disolución acuosa de ácido clorhídrico (0,1 N) y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a sequedad. El aceite obtenido se recoge en éter diisopropílico, el precipitado blanco obtenido se filtra y se seca en vacío para proporcionar 1,95 g (58%) de carbamato en forma de un polvo blanco.

40 A temperatura ambiente, se añaden 5,64 ml (76 mmoles) de ácido trifluoroacético a una disolución de 1,39 g (3,80 mmoles) de carbamato en 24 ml de diclorometano. Después de 4 h 30 de agitación, se añaden 100ml de 1,2-dicloroetano al medio de reacción que se concentra a sequedad. El aceite obtenido se vierte en una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae con una mezcla tetrahidrofurano/acetato de etilo (1/1). La fase orgánica se concentra a sequedad y el aceite obtenido se seca en vacío para proporcionar 1,09 g (86%) de la amina en forma de un aceite amarillo.

MH⁺ = 267,3

Etapa B: 3-[2-[(2-[(4-Carboxifenoxi)acetil]amino)etil]amino]-2-oxoetoxi]benzoato de etilo

45 Bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se añaden respectivamente 0,86 ml (6,12 mmoles) de trietilamina, 2,55 g (4,89 mmoles) de PyBOP y 1,09 g (4,08 mmoles) de 3-[2-[(2-aminoetil)amino]-2-oxoetoxi]benzoato de etilo a una disolución de 0,91 g (4,08 mmoles) de {4-[(etiloxi)carbonil]fenoxi}acético (CAS 30893-58-4) en 20 ml de diclorometano. El medio de reacción es heterogéneo. Después de 5 horas de agitación, el

medio de reacción se filtra. El filtrado obtenido se concentra a sequedad. El resto obtenido se vierte en una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. El sólido obtenido se filtra, se lava con agua y se seca en vacío para proporcionar 1,22 g (63 %) de diéster en forma de un polvo blanco.

MH+ = 473,2; punto de fusión: 117,5°C

5 Etapa C

Siguiendo el proceso descrito en la Etapa B del **Ejemplo R21**, se realiza la saponificación del diéster para obtener el diácido carboxílico en forma de un polvo blanco.

MH⁺ = 417,2 ; punto de fusión: 257,1°C

10 Los resultados de los ensayos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* efectuados con el fin de determinar las propiedades de los compuestos de la invención se presentan a continuación;

Modelo de proliferación de Baf/3-FGFR1 β o FGF-R4 α

Obtención de las construcciones de los receptores quiméricos

Los receptores quiméricos se realizan entre la parte intracelular de hMpl (NM_005373) y los dominios transmembrana y extracelulares de FGF-R1 β o FGF-R4 α .

15 Para cada receptor del FGF, los fragmentos FGF-R (BamH/- Sac/) y hMpl (Sac/ - Not/) se clonan simultáneamente en el vector pEF6 (Invitrogen) digeridos por BamH/ y Not/.

Transfección de BaF/3

20 Las células murinas del tipo BaF/3 se transfectan por electroporación. 20 μ g de plásmido que contiene las construcciones FGF-R1 β -hMpl o FGF-R4 α -hMpl se mezclan con $5 \cdot 10^6$ células recogidas en 800 μ l de RPMI (invitrogen). La mezcla se somete a dos choques eléctricos de 400 V con un intervalo de 0,1 ms. Las células se recogen durante 48h en un medio RPMI, 10% SVF (suero de ternera fetal, gibco), glutamina (Invitrogen), NEAA (Non Essential Amino Acids, Invitrogen), NaPyr (piruvato de sodio, Invitrogen) que contiene 10 ng/ml de IL-3 antes de ser seleccionadas con 10 μ g/ml de blasticidina (Cayla).

Cultivo de las células transfectadas

25 Las líneas celulares BaF/3 transfectadas con las construcciones FGF- FGF-R1 β -hMpl o FGF-R4 α -hMpl se mantienen en un medio clásico para BaF/3 que contiene 10 μ g/ml de blasticidina suplementada bien con 10 ng/ml de IL-3 o con 10 ng/ml de FGF2 asociado a 100 μ g/ml de heparina.

Determinación de la proliferación celular

30 Un cultivo confluyente de células BaF/3 que contienen los receptores quiméricos se pasa en un tercio a medio de cultivo suplementado con IL-3 (10 ng/ml) durante 24 h. Después se quita el suero a las células durante una noche en RPMI antes de ser estimuladas. La estimulación se realiza en placa de 96 pocillos (microplate krystal, Porvair) y en cuadruplicados. Para cada condición, se añaden en orden: 50 μ l de una disolución de producto concentrada dos veces en RPMI y 50 μ l de una suspensión celular a 200.000 células/ml en RPMI que contiene 0,2% de SVF, NEAA 2x, NaPyr 2x y glutamina 2x. Las placas se incuban 28h a 37°C y se añaden 100 μ l de Cell Titer Glo (Promega) y se
35 cuantifica la cantidad de ATP mediante un luminómetro (Luminoskan Ascent, Labsystems).

Los compuestos objeto de la invención son agonistas de los receptores FGF. Principalmente, presentan *in vitro* una actividad específica respecto a FGFR1 β y FGF-R4 α comprendida entre 3×10^{-5} y 1×10^{-6} M. Como ejemplo, los compuestos 44 y 30 son activos a una concentración de 30 μ M sobre Baf/3-FGFR1 β y FGF-R4 α

Modelo de angiogénesis *in vitro*

40 Los productos se ensayan para inducir la redistribución de células endoteliales venosas humanas (HUVEC) sobre matrigel (Becton dickinson 356230) diluido en colágeno (colágeno rat Tail, tipo I: Becton dickinson 354236). Después de 24 horas, las células se observan al microscopio objetivo X4 y se determina la longitud de los pseudo-túbulos mediante un analizador de imagen (BIOCOM-programa informático Visiolab 2000).

En el ensayo de angiogénesis in vitro, los compuestos de la invención han demostrado una actividad específica comprendida entre 10^{-6} M y 10^{-12} M. Como ejemplo, los compuestos 2, 8 y 50 son activos a una concentración de 10 nM en el modelo de angiogénesis in vitro.

Modelo de la revascularización post isquémica de la pata en ratones

5 El experimento se realizó en ratones C57 (IFFA CREDO Francia).

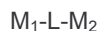
10 Los animales se anestesian por inyección intra-peritoneal, en un volumen de 10ml/kg de una disolución de ketamina (Kétamine 1000 Virbac ®, Virbac Carros Francia) 50 mg/kg y de xilazina (Rompun 2%®, Bayer Pharma Puteaux Francia) 10 mg/kg. El animal se pone decúbito supino, después de afeitar y desinfectar la piel con untura de disolución de Vétédine (Vétoquinol S.A. Lure Francia), se practica una incisión a nivel de la región inguinal. La arteria femoral se corta, las colaterales se cauterizan y las arterias ilíacas externas y circunfleja se ligan. La piel se sutura con puntos separados mediante hilo no reabsorbible. Los animales se ponen en la sala de despertar en la que la temperatura se regula a 25°C hasta que el despertar es completo.

15 La perfusión distal se determina mediante un escáner láser Doppler (LDPI Lisca Perimed modelo PIM II, AB Suecia). Esta técnica permite determinar la perfusión cutánea de la parte superior de las patas posteriores. Estas determinaciones se realizan bajo anestesia (ketamina + xilazina), inmediatamente antes de la inducción quirúrgica de la isquemia (T0) e inmediatamente después (T1) para verificar la severidad de la isquemia. Las determinaciones a nivel de la pata sana y de la parte isquemiada se realizan sucesivamente con el fin de establecer un déficit de perfusión expresado en %. Las determinaciones, realizadas en las mismas condiciones de anestesia, se hacen 3, 7 y 14 días después de la inducción de la isquemia para evaluar la recuperación de perfusión post-isquémica.

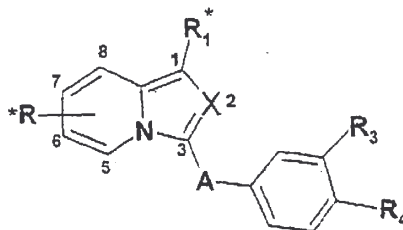
20 En este experimento, los compuestos de la invención son activos a dosis de 1 a 50 mg/kg/día. Como ejemplo, el compuesto 21 tiene una actividad significativa a una dosis de 10 mg/Kg/jour por vía subcutánea durante 7 días en el modelo de isquemia de la pata.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos agonistas de los receptores FGF que responden a la fórmula general:



5 en la que M_1 o M_2 idénticos o diferentes representan cada uno independientemente el uno del otro una unidad monómera M y L representa un grupo de unión que une M_1 y M_2 de manera covalente, caracterizada por que dicha unidad monómera responde a la fórmula general M siguiente:



en la que,

X representa N o C-R₂*

10 A representa un radical -CO-,

* indica el sitio de unión entre L y la unidad monómera M_1 por una parte y la unidad monómera M_2 por otra parte; estando situado dicho sitio de unión de cada unidad monómera M_1 o M_2 en uno de los sustituyentes R, R₁ o R₂.

R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxilo o un radical de fórmula:

- 15
- -CO₂R₅
 - -CO-NR₆R₇
 - -O-Alk
 - -O-Alk-CO₂R₅
 - -O-Alk-CO-NR₆R₇

- 20
- -O-Alk-NR₆R₇
 - -O-Alk-Ph
 - -NR₆R₇
 - -NH-SO₂-Alk
 - -NH-CO-Alk, o

- 25
- -NH-CO₂-Alk

en los que:

• R₅ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;

• R_6 y R_7 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

• Alk representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquileo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;

5 • Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxilo, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales $-\text{COOR}_5$;

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un radical ciano, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical de fórmula:

10 • $-\text{CO}_2\text{R}_5$
 • $-\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_7$
 • $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}-\text{CO}_2\text{R}_5$
 • $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Ph}$
 • $-\text{O}-\text{Alk}$

15 • $-\text{O}-\text{Alk}-\text{CO}_2\text{R}_5$
 • $-\text{O}-\text{Alk}-\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_7$
 • $-\text{O}-\text{Alk}-\text{NR}_6\text{R}_7$
 • $-\text{O}-\text{Alk}-\text{OR}_5$
 • $-\text{O}-\text{Alk}-\text{Ph}$

20 • $-\text{O}-\text{Ph}$
 • $-\text{NR}_6\text{R}_7$
 • $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$
 • $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$
 • $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}-\text{CO}_2\text{R}_5$

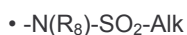
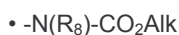
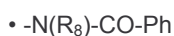
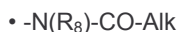
25 • $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}-\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_7$
 • $-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Alk}$
 • $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$, o

30 • un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, o con uno o varios radicales $-\text{CO}_2\text{R}_5$ o $-\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_7$ en los que Alk, Ph, R_5 , R_6 y R_7 son tal como se definen a nivel del grupo R;

R_2 representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o

varios radicales carboxi, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales hidroxilo, con uno o varios radicales benciloxi, o con uno o varios radicales alcoxycarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono;

5 R_3 y R_4 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical amino, un radical nitro o un radical de fórmula:



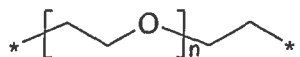
en los que R_8 representa un átomo de hidrógeno o un radical $-\text{Alk}-\text{COOR}_5$ y Alk, R_5 , R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

25 o bien R_3 y R_4 forman juntos con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un ciclo de 6 eslabones que comprende un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo tal como oxígeno ; y

L representa:

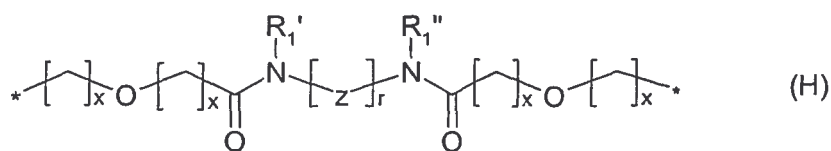
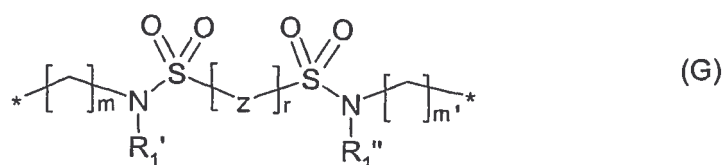
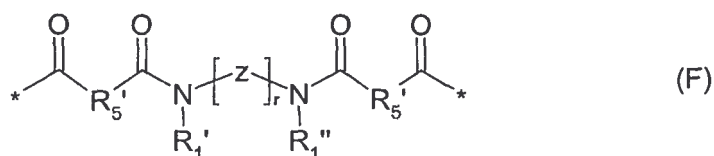
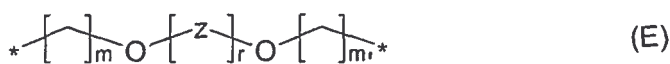
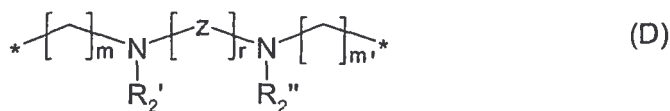
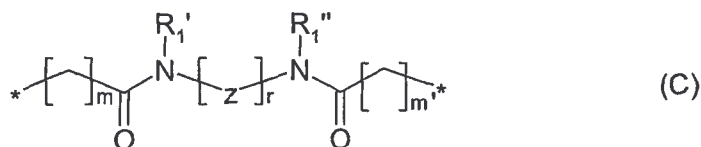
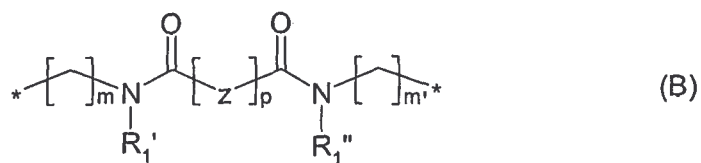
un radical alquileo lineal o ramificado de 2 a 25 átomos de carbono, un radical alqueno lineal o ramificado de 2 a 25 átomos de carbono, o un grupo alquilo lineal o ramificado de 2 a 25 átomos de carbono;

o un radical elegido entre las fórmulas:



(A)

30



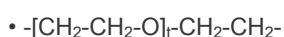
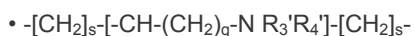
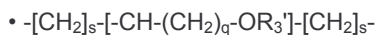
5

en las que

* indica el átomo de conexión de L con la unidad monómera M en uno de los sustituyentes R, R₁ o R₂ ;

10

Z representa una unión o un radical carbonilo o un radical alquileo lineal, ramificado o cíclico de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1 ó 2 radicales carbonilo, o bien un radical



15

• fenilo o alquilfenilalquilo, estando el grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, o

• heteroarilo o alquilheteroarilalquilo, estando el grupo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono,

n representa un número entero de 1 a 7

m y m' son idénticos o diferentes y representan un número entero de 0 a 8

5 p representa un número entero de 0 a 11

r representa un número entero de 1 a 11

q representa un número entero de 0 a 5

s representa un número entero de 0 a 5

t representa un número entero de 0 a 5

10 x representa un número entero de 1 a 5

siendo m, m', n, p, r, s, t, x tales que el número de eslabones del grupo de unión L no excede de 25,

R₁' y R₁'' idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono,

15 R₂' y R₂'' idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo o un grupo sulfato,

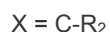
R₁' y R₁'' así como R₂' y R₂'' pueden estar unidos opcionalmente para formar un ciclo,

R₃' y R₄' idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo, o un grupo sulfato,

R₅' representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono.

20 en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

2. Compuestos según la reivindicación 1, que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que:



R en las posiciones 6, 7 u 8 de la indolizina representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo o un radical de fórmula:

- 25
- -COOR₅
 - -CO-NR₆R₇
 - -O-Alk
 - -O-Alk-CO₂R₅
 - -O-Alk-NR₆R₇
- 30
- -NP₆R₇
 - -NH-SO₂-Alk

- NH-CO-Alk, o

- -NH-CO₂-Alk

en los que:

5 • R₅ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;

- R₆ y R₇ idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

- Alk representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquileo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;

10 • Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxilo, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales -COOR₅;

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un radical ciano o un radical de fórmula:

15 • -CO₂R₅

- -CO-NR₆R₇

- CO-NH-Alk-CO₂R₅

- -CO-NH-Ph

- -O-Alk

20 • -O-Alk-CO₂R₅

- -O-Alk-CO-NR₆R₇

- -O-Alk-NR₆R₇

- -O-Alk-OR₅

- -O-Alk-Ph

25 • -O-Ph

- -NR₆R₇

- -NH-SO₂-Alk

- -NH-CO-Alk

- -NH-CO-Alk-CO₂R₅

30 • -NH-CO-Alk-CO-NR₆R₇

- -NH-CO₂-Alk

- -NH-CO-Ph, o

5 • un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, o con uno o varios radicales -CO₂R₅ o -CO-NR₆R₇ en los que Alk, Ph, R₅, R₆ y R₇ son tal como se definen a nivel del grupo R;

10 R₂ representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales carboxi o con uno o varios radicales alcocarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R₃ y R₄ idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical nitro, un radical de fórmula

- -NR₆R₇

- -NH-CO-Alk

15 • -NH-SO₂-Alk

- -CO₂R₅

- -CO-NR₆R₇, o

- -CO-NHOH

en los que Alk, Ph, R₅, R₆ y R₇ son tales como se han definido a nivel del grupo R;

20 en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que:

X = C-R₂

25 R en las posiciones 6, 7 u 8 de la indolizina representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical carboxi o un radical de fórmula:

- -O-Alk

- -O-Alk-CO₂R₅

- -O-Alk-CO-NR₆R₇

- -O-Alk-NR₆R₇

30 • -O-Alk-Ph

- -NR₆R₇

- -NH-SO₂-Alk, o

- -NH-CO-Alk

en los que:

35 • R₅ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;

• R_6 y R_7 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

• Alk representa un radical alquilo o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;

5 Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxilo, con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales $-\text{COOR}_6$;

R_1 representa un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un radical carboxilo o un radical de fórmula:

• $-\text{O-Alk}$

• $-\text{O-Alk-CO}_2\text{R}_5$

10 • $-\text{O-Alk-Ph}$

• $-\text{O-Ph}$

• $-\text{NR}_6\text{R}_7$

• $-\text{NH-CO-Ph}$, o

15 • un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales $-\text{CO}_2\text{R}_5$ o $-\text{CO-NR}_6\text{R}_7$ en los que Alk, Ph, R_5 , R_6 y R_7 son tal como se definen a nivel del grupo R;

R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

20 R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan cada uno un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxilo, un radical hidroxilo, un radical de fórmula $\text{CO-NR}_6\text{R}_7$, o un radical de fórmula $-\text{NH-SO}_2\text{-Alk}$, en los que Alk, R_6 y R_7 son tal como se definen a nivel del grupo R.

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

4. Compuestos según la reivindicación 3, caracterizados porque,

25 R en las posiciones 6 u 8 de la indolizina representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo;

R_1 representa un radical hidroxilo o un radical de fórmula:

• $-\text{O-Alk}$

• $-\text{O-Alk-Ph}$

• $-\text{NR}_6\text{R}_7$, o

30 • $-\text{NH-CO-Ph}$

en los que Alk, Ph, R_6 y R_7 son tales como se han definido en la reivindicación 6.

R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

R_3 representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical carboxilo ;

R_4 representa un radical amino ;

35 en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

5. Compuestos según la reivindicación 1, que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que:

X = N ;

R en las posiciones 5, 6, 7 u 8 de la imidazo[1,5-a]piridina representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxilo o un radical de fórmula:

- 5
- -CO₂R₅
 - -CO-NR₆R₇
 - -O-Alk
 - -O-Alk-CO₂R₅
 - -O-Alk-CO-NR₆R₇

- 10
- -O-Alk-NR₆R₇
 - -O-Alk-Ph
 - -NR₆R₇
 - -NH-SO₂-Alk
 - -NH-CO-Alk, o

- 15
- -NH-CO₂-Alk

en los que:

- R₅ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;
 - R₆ y R₇ idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
 - Alk representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquileo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;
 - Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxilo, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales -COOR₅;
- 20
- 25

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical ciano o un radical de fórmula:

- -CO₂R₅
 - -CO-NH-Ph
 - -NR₆R₇
 - -NH-SO₂-Alk
 - -NH-CO-Alk
 - -NH-CO₂-Alk
- 30

• -NH-CO-Ph, o

- 5 • un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales -CO₂R₅ o -CO-NR₆R₇ en los que Alk, Ph, R₅, R₆ y R₇ son tal como se definen a nivel del grupo R;

R₃ y R₄ idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical nitro, o un radical de fórmula

• -NR₆R₇

- 10 • -NH-CO-Alk

• -NH-SO₂-Alk

• -CO₂R₅

• -CO-NR₆R₇, o

• -CO-NHOH

- 15 en los que Alk, Ph, R₅, R₆ y R₇ son tales como se han definido a nivel del grupo R;

o R₃ y R₄ forman juntos con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un ciclo carbonado de 6 eslabones que comprende un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo tal como oxígeno;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

6. Compuestos según la reivindicación 5, que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que:

- 20
$$X = N ;$$

R en las posiciones 6, 7 u 8 de la imidazo[1,5-a]piridina representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un radical carboxi o un radical de fórmula:

• -CO-NR₆R₇

• -O-Alk

- 25 • -O-Alk-CO₂R₅

• -O-Alk-Ph

• -NR₆R₇

• -NH-SO₂-Alk, o

• -NH-CO-Alk

- 30 en los que:

• R₅ representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;

• R₆ y R₇ idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

- Alk representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono
- o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono ;
- Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxilo, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales $-\text{COOR}_5$;

5

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical carboxi o un radical de fórmula:

- $-\text{NR}_6\text{R}_7$
- $-\text{NH-SO}_2\text{-Alk}$
- $-\text{NH-CO-Alk}$

10

- $-\text{NH-CO-Ph}$, o

- un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, o con uno o varios radicales $-\text{CO}_2\text{R}_5$ o $-\text{CO-NR}_6\text{R}_7$ en los que Alk, Ph, R_5 , R_6 y R_7 son tal como se definen a nivel del grupo R;

15

R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan cada uno un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un radical hidroxilo, o un radical de fórmula $\text{CO-NR}_6\text{R}_7$ o $-\text{NH-SO}_2\text{-Alk}$ en forma de base o sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

7. Compuestos según la reivindicación 6, caracterizados porque,

- 20 R en la posición 8 de la imidazo[1,5-a]piridina representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo o un radical carboxi,

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un radical de fórmula $-\text{NH-CO-Ph}$, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, sustituido opcionalmente con uno o varios radicales $-\text{CO}_2\text{R}_5$,

en los que Alk, Ph, R_5 son tales como se han definido en la reivindicación 6;

- 25 R_3 representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical carboxi ;

R_4 representa un radical amino ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

- 30 **8.** Compuestos agonistas de los receptores FGF según la reivindicación 1, caracterizados porque M_1 es una unidad monómera de fórmula general M tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y M_2 es una unidad monómera de fórmula M tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizados porque:

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R_1 o ;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R_2 o ;

- 35 L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R en su posición 8 o ;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R en su posición 7 o ;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R en su posición 6 o ;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 por una parte mediante el radical R en su posición 8 y por otra parte mediante el radical R en su posición 7 ó 6, o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 por una parte mediante el radical R en su posición 7 y por otra parte mediante el radical R en su posición 6 o;

5 L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 por una parte mediante el radical R_2 y por otra parte mediante el radical R_1 o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 por una parte mediante el radical R_1 y por otra parte mediante el radical R en su posición 8;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

10 **10.** Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto que responde a la fórmula M_1 -L- M_2 , según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 opcionalmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados.

15 **11.** Composición farmacéutica según la reivindicación 10 útil en el tratamiento de la isquemia cardíaca, tratamiento de las enfermedades asociadas a un estrechamiento o a una obstrucción de las arterias o de las arteritas, tratamiento de las anginas de pecho, tratamiento de la tromboangeítis obliterante, tratamiento de la aterosclerosis, tratamiento de la inhibición de la restenosis después de angioplastia o endoarterectomía, tratamiento de la cicatrización, tratamiento para la regeneración muscular, tratamiento para la supervivencia de los mioblastos, tratamiento de la nocicepción y tratamiento del dolor crónico, tratamiento de la neuropatía periférica, tratamiento para mejorar la supervivencia del trasplante de páncreas bioartificial en el paciente diabético, tratamiento de
20 disminución del colesterol asociada a una disminución de la adiposidad, tratamiento para mejorar la revascularización de injertos y la supervivencia de injertos, tratamiento de la degeneración retiniana, tratamiento de la retinitis pigmentaria, tratamiento de la osteoartritis, tratamiento de la pre-eclampsia, tratamiento de las lesiones vasculares y del síndrome de distrés respiratorio agudo, tratamiento de la protección ósea, o tratamiento de la protección de los folículos pilosos.

25 **12.** Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su utilización en el tratamiento de las enfermedades que necesitan una activación de los receptores FGF.

30 **13.** Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su utilización en el tratamiento de la isquemia cardíaca, tratamiento de las enfermedades asociadas a un estrechamiento o a una obstrucción de las arterias o de las arteritas, tratamiento de las anginas de pecho, tratamiento de la tromboangeítis obliterante, tratamiento de la aterosclerosis, tratamiento de la inhibición de la restenosis después de angioplastia o endoarterectomía, tratamiento de la cicatrización, tratamiento para la regeneración muscular, tratamiento para la supervivencia de los mioblastos, tratamiento de la nocicepción y tratamiento del dolor crónico, tratamiento de la neuropatía periférica, tratamiento para mejorar la supervivencia del trasplante de páncreas bioartificial en el paciente diabético, tratamiento de disminución del colesterol asociada a una disminución de la adiposidad,
35 tratamiento para mejorar la revascularización de injertos y la supervivencia de injertos, tratamiento de la degeneración retiniana, tratamiento de la retinitis pigmentaria, tratamiento de la osteoartritis, tratamiento de la pre-eclampsia, tratamiento de las lesiones vasculares y del síndrome de distrés respiratorio agudo, tratamiento de la protección ósea, o tratamiento de la protección de los folículos pilosos.

40 **14.** Proceso de preparación de un compuesto de fórmula M_1 -L- M_2 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende la reacción de al menos una unidad monómera de fórmula M-W con un reactivo de fórmula U-L-U',

siendo M y L tales como se han definido en las reivindicaciones 1 a 9,

siendo U y U' idénticos o diferentes

45 representando W y U así como W y U' cada uno un grupo funcional capaz de reaccionar entre sí para formar un enlace covalente del tipo C-C, C-O, C-N, C-C o C-S, estando W situado en uno de los sustituyentes R, R_1 o R_2 tales como se han definido en las reivindicaciones 1 a 8.

15. Proceso de preparación según la reivindicación 14, caracterizado porque W y U así como W y U' representan un grupo amino, hidroxilo, carboxi, amido, carbamato, halógeno, cloruro de sulfonilo, cloruro de ácido, fluoruro de ácido, éster borónico o un ácido borónico.

16. Proceso de preparación según la reivindicación 20, que comprende la reacción de dichas unidades monómeras de fórmula M-W, representando o presentando R, R₁, R₂, R₃ o R₄ un ácido carboxílico, y representando o presentando R o R₁ un grupo amino, con un agente de sililación y una base débil, una reacción de acilación utilizando un agente diacilante y una base débil e hidrólisis en medio ácido.

5 17. Compuesto de fórmula M₁-L-M₂ como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, cuyos nombres son los siguientes:

- Sal disódica de 3,3'-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-8,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- 10 - Sal disódica del diácido 3,3'-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis[oxi[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-8,1-diil]])benzoico
- Sal disódica de 3,3'-(3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-6,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-6,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- 15 - Sal disódica de 3,3'-(3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilenmetilenoxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- 20 - Sal disódica de 3,3'-(octano-1,8-diilbis[oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{(1,4-dioxobutano-1,4-diil)bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- 25 - Sal disódica de 3,3'-(carbonil bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- 30 - Sal disódica de 3,3'-(propano-1,3-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(butano-1,4-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-4,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- 35 - Sal disódica de 3,3'-(etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-(oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)
- 40 - Sal disódica de 3,3'-(etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil])bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
 - Sal disódica de 3,3'-{hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- 5
- Sal disódica de 3,3'-{hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-4,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
 - Sal disódica del diácido 2-amino-5-[(1-[[3-(2-[[2-({[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]amino)carbonil]fenoxi]acetil)amino)etil]amino)-2-oxoetoxi]benzoil]amino)-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico