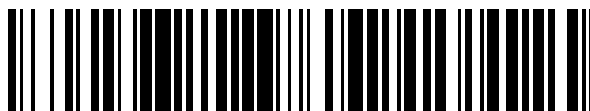


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 643**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06726093 .5**
96 Fecha de presentación: **15.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1861403**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2007**

54 Título: **Nuevos derivados de imidazo[1,5-a]piridinas, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:
16.03.2005 FR 0502590

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.08.2012

73 Titular/es:
SANOFI
54 rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:
BORDES, Marie-Françoise;
BONO, Françoise;
BADORC, Alain y
ALCOUFFE, Chantal

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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).

ES 2 386 643 T3

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de imidazo[1,5-a]piridinas, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de imidazo[1,5-a]piridinas, inhibidores de los FGF (Factor del Crecimiento Fibroblástico), su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

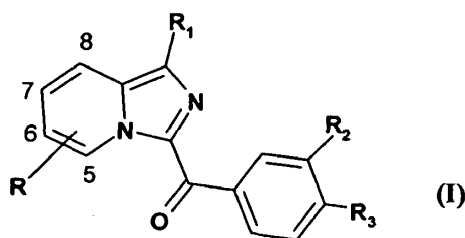
Los FGF son una familia de polipéptidos sintetizados por un gran número de células durante el desarrollo embrionario y por células de los tejidos adultos en diversas condiciones patológicas.

10 Se conocen algunos derivados de naftiridindiaminas y de las ureas correspondientes que son inhibidores selectivos de FGF-1 (Batley B. et al., Life Sciences, (1998), vol. 62 n°2, págs 143-150 ; Thompson A. et al., J. Med. Chem., (2000), vol. 43, págs 4200-4211).

En las solicitudes de patente internacionales WO 03/084956 y WO 2005/028476 se describen derivados de indolizina, antagonistas de la unión de los FGF a sus receptores.

15 Se ha encontrado ahora que los compuestos derivados de imidazo[1,5-a]piridinas, presentan una actividad potente antagonista de la unión de los FGF a sus receptores, así como una buena actividad in vivo. En efecto, de manera sorprendente, en los modelos in vivo en el ratón, la dosis de 10 mg/kg nos permite obtener una actividad máxima de los compuestos. Este efecto solo se obtenía con la dosis de 50 mg/kg con la serie indolizina descrita en las solicitudes de patente internacionales WO 03/084956 y WO 2005/028476.

Así, la presente invención tiene por objeto nuevos derivados de imidazo[1,5-a]piridinas de fórmula I :



20

en la que :

- **R**, presente en la posiciones 5, 6, 7 u 8 del imidazo[1,5-a]piridina, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxilo, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical -COOR₆ o un radical de fórmula :
 - 25 • -NR₄R₅
 - -NH-SO₂-Alk
 - -NH-CO-Alk
 - -NR₆-CO₂-Alk
 - -O-Alk-COOR₆
 - 30 • -O-Alk-NR₄R₅
 - -O-(CH₂)_n-Ph
 - -CO-NR₄R₅, o
 - -CO-NH-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆

en los que:

- 35 • Alk representa un radical alquilo o un radical alquilenos de 1 a 5 átomos de carbono,
- n representa un número entero de 1 a 5,
- m representa un número entero de 0 a 4,

- R_4 y R_5 representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- R_6 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_7 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical de fórmula:
 - o $-\text{Alk}-\text{CONR}_4\text{R}_5$
 - o $-\text{Alk}-\text{OR}_6$
 - o $-\text{Alk}-\text{NR}_4\text{R}_5$
 - o $-\text{Ph}$, o
 - o $-\text{CH}_2\text{Ph}$, y
- Ph representa un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales $-\text{COOR}_6$, donde R_6 es tal como se define anteriormente ;
- R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical ciano, un radical $-\text{COOR}_6$ o un radical de fórmula:
 - o $-\text{NR}_4\text{R}_5$
 - o $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$
 - o $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CF}_3$
 - o $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$
 - o $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$
 - o $-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Alk}$
 - o $-\text{CONR}_4\text{R}_5$
 - o un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales $-\text{COOR}_6$,
 - o un radical heteroarilo de 5 miembros que contiene un heteroátomo elegido entre un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, y que contiene opcionalmente un segundo átomo de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales $-\text{COOR}_6$, o
 - o un radical heteroarilo de 6 miembros que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales $-\text{COOR}_6$,
 - o en los que Alk, Ph, R_4 , R_5 y R_6 son tales como se han definido en el texto anterior;
- R_2 y R_3 representan independientemente uno del otro un radical hidroxilo, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical $-\text{COOR}_6$, un radical nitro o un radical de fórmula:
 - o $-\text{NR}_4\text{R}_5$
 - o $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$
 - o $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$
 - o $-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Alk}$
 - o $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$
 - o $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$, o

o -CO-NHOH

en los que Alk, Ph, R₄, R₅ y R₆ son tales como se han definido en el texto anterior;

o bien **R₂** y **R₃** forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un ciclo carbonado de 6 eslabones que contiene un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo tal como oxígeno.

- 5 Los compuestos de fórmula I pueden existir en estado de bases o salificados por ácidos o bases, principalmente ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Dichas sales de adición forman parte igualmente de la invención.

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.

- 10 En el marco de la presente invención, se entiende por:

- un radical alquilo: un radical alifático saturado, lineal o ramificado que puede comprender de 1 a 5 átomos de carbono. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tercbutilo, 2,2-dimetilpropilo;
- 15 • un radical alquileo: un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente, que es saturado, lineal o ramificado, y que es divalente. Como ejemplo, se pueden citar los radicales metileno, etileno y propileno;
- un radical alcoxi: un radical -O-alquilo, donde el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente y puede comprender de 1 a 5 átomos de carbono. Como ejemplo, se pueden citar los radicales metoxi, etoxi y propoxi;
- un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo ;
- 20 • un heteroátomo : un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre ;
- un radical heteroarilo de 5 eslabones : un radical aromático cíclico que comprende 5 eslabones y que contiene un heteroátomo tal como se ha definido anteriormente, así como opcionalmente un segundo heteroátomo que es un átomo de nitrógeno, estando dicho radical aromático opcionalmente sustituido. A título de ejemplo, se puede citar un radical tienilo, furilo y pirrolilo ; y
- 25 • un radical heteroarilo de 6 eslabones : un radical aromático cíclico que comprende 6 eslabones y que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido. Como ejemplo se puede citar un radical piridinilo.

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un segundo grupo de compuestos de fórmula I en la que:

- 30 • **R**, presente en la posiciones 6, 7 u 8 del imidazo[1,5-a]piridina, representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxilo, un radical -COOR₆ o un radical de fórmula :
- o -NR₄R₅
 - o -NH-SO₂-Alk
 - 35 o -NH-CO-Alk
 - o -NR₆-CO₂-Alk
 - o -O-Alk-COOR₆
 - o -O-Alk-NR₄R₅
 - o -O-CH₂-Ph
 - 40 o -CO-NR₄R₅, o
 - o -CO-NH-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆

en los que Alk, Ph, R₄, R₅, R₆, R₇ y m son tales como se han definido en el texto anterior;

- **R₁** representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical ciano, un radical -COOR₆ o un radical de fórmula:

o -NR₄R₅

o -NH-SO₂-Alk

5 o -NH-CO-CF₃

o -NH-CO-Ph

o -NH-CO-Alk

o -CO-NR₄R₅

10 o un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los átomos de halógeno, radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y radicales -COOR₆ ;

15 o un radical heteroarilo de 5 miembros que contiene un heteroátomo elegido entre un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, y que comprende opcionalmente un segundo átomo de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales -COOR₆, o

o un radical heteroarilo de 6 eslabones que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales -COOR₆, donde Alk, Ph y R₆ son tal como se definen anteriormente ;

20 • **R₂** y **R₃** representan independientemente uno del otro un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical -COOR₆, un radical amino, un radical nitro o un radical de fórmula:

o -NR₄R₅

o -NH-CO-Alk

o -NH-CO-Ph

25 o -NH-SO₂-Alk

en los que Alk, Ph, R₄, R₅ y R₆ son tales como se han definido en el texto anterior.

Entre este segundo grupo de compuestos según la invención, se puede citar especialmente aquellos en los que R₇ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical de fórmula -Alk-OR₆ o -CH₂-Ph.

30 Entre este segundo grupo de compuestos según la invención, se pueden citar igualmente aquellos en los que m = 0 ó 1.

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un tercer grupo de compuestos de fórmula I en la que :

- **R**, presente en las posiciones 6, 7 u 8 de la imidazo[1,5-a]piridina representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxí, un radical -COOR₆ o un radical de fórmula:

35 o -NR₄R₅

o -NH-SO₂-Alk

o -NH-CO-Alk

o -NR₆-CO₂-Alk

o -O-Alk-COOR₆

40 o -CO-NR₄R₅, o

o -CO-NH-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆

en los que m representa 0 ó 1, R_7 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical de fórmula $-\text{Alk}-\text{OR}_6$ o $-\text{CH}_2-\text{Ph}$, y Alk, R_4 , R_5 y R_6 son tal como se han definido en el texto anterior ;

- 5
- R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical ciano, un radical $-\text{COOR}_6$ o un radical de fórmula:
 - o $-\text{NR}_4\text{R}_5$
 - o $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$
 - o $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$
 - o $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$
- 10
- o un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los átomos de halógeno, radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y radicales $-\text{COOR}_6$;
 - o un radical heteroarilo elegido entre radicales tienilo, furilo y pirrolilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales $-\text{COOR}_6$, o
- 15
- o un radical piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y radicales $-\text{COOR}_6$;

en los que Alk, Ph, R_4 y R_6 son tal como se han definido en el texto anterior ;

- 20
- R_2 y R_3 representan independientemente uno del otro un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical $-\text{COOR}_6$, un radical nitro, un radical amino, o un radical de fórmula $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$ o $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{Alk}$;

en los que Alk, Ph y R_6 son tal como se han definido en el texto anterior ;

Entre el conjunto de los compuestos de fórmula I según la invención tal como se han definido anteriormente, se pueden citar especialmente aquellos en los que R_2 representa un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o un radical $-\text{COOR}_6$, donde R_6 es tal como se ha definido en el texto anterior.

- 25
- Entre el conjunto de los compuestos de fórmula I según la invención tal como se han definido anteriormente en el texto, se pueden citar también aquellos en los que R_3 representa un radical nitro, un radical amino o un radical de fórmula $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$ o $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{Alk}$, donde Alk y Ph son tal como se han definido anteriormente en el texto. Ventajosamente, R_3 representa un radical amino.

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un cuarto grupo de compuestos de fórmula I en la que :

- 30
- R , presente en las posiciones 6, 7 u 8 de la imidazo[1,5-a]piridina representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical $-\text{COOR}_6$ o un radical de fórmula:
 - o $-\text{O}-\text{Alk}-\text{COOR}_6$
 - o $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$, o
 - o $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}_7)-\text{COOR}_6$

- 35
- en los que R_7 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical de fórmula $-\text{Alk}-\text{OR}_6$ y Alk, R_4 , R_5 y R_6 son tal como se han definido en el texto anterior ;

- 40
- R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical $-\text{COOR}_6$ o un radical de fórmula:
 - o $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$
 - o un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los átomos de halógeno, radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y radicales $-\text{COOR}_6$, o
 - o un radical tienilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales $-\text{COOR}_6$, en los que Ph y R_6 son tal como se definen anteriormente;

- R_2 representa un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o un radical $-COOR_6$, donde R_6 es tal como se ha definido anteriormente en el texto; y
- R_3 representa un radical amino.

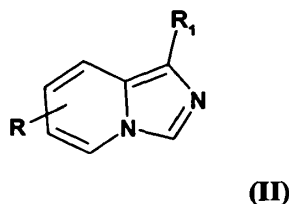
Entre los compuestos objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes :

- 5
 - ácido 2-amino-5-[(imidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoico ;
 - ácido 2-amino-5-[[1-(4-metoxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]benzoico;
 - ácido 2-amino-5-[[1-(3-metoxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]benzoico;
 - (4-amino-3-metoxifenil)(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)metanona ;
 - ácido 3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo [1,5-a]piridin-8-carboxílico ;
- 10
 - ácido 5-[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo [1,5-a]piridin-1-il]tiofen-2-carboxílico ;
 - ácido 3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo [1,5-a]piridin-1-carboxílico ;
 - *N*-[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo [1,5-a]piridin-1-il]-3-metoxibenzamida ;
 - ácido 3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo [1,5-a]piridin-6-carboxílico ;
 - ácido 3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo [1,5-a]piridin-7-carboxílico.
- 15
 - ácido 3-[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoico
 - (4-amino-3-metoxifenil)[1-(3-fluorofenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]metanona
 - ácido 3-{3-(4-amino-3-metoxibenzoil)-7-[(metilamino)carbonil]imidazo[1,5-a] piridin-1-il}benzoico
 - (4-amino-3-metoxifenil)(8-hidroxiimidazo [1,5-a]piridin-3-il)metanona
 - (4-amino-3-metoxifenil)(7-hidroxiimidazo [1,5-a]piridin-3-il)metanona
- 20
 - ácido{[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a] piridin-7-il]oxi}acético
 - ácido 3-(4-amino-3-metoxibenzoil)-1-(3-metoxifenil)imidazo[1,5-a] piridin-7-carboxílico
 - *N*-{[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo [1,5-a]piridin-7-il]carbonil}-D-alaninato de metilo
 - *N*-{[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo [1,5-a]piridin-6-il]carbonil}-L-serina.

25 A continuación, según los significados de las diferentes sustituciones R , R_1 , R_2 y R_3 , los compuestos de fórmula I serán nombrados Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Is, Im, In, Io, Ip, Iq, Ir, It, Iu, Iv, Iw, Ix, Iy, Iz e Iz'.

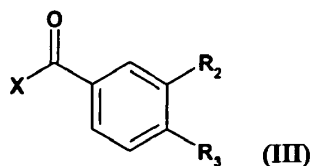
La presente invención se refiere igualmente a un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula I caracterizado porque

a) se condensa el compuesto de fórmula II:



30 en la que R es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula I, pero R es diferente de un radical susceptible de reaccionar con los compuestos de fórmula III, tal como un radical hidroxi, un radical carboxi o un radical $-NR_4R_5$, y R es diferente de un radical $-NH-CO_2R_6$ o de un radical $-CONR_4R_5$, representando R_1 ventajosamente un átomo de hidrógeno,

Un compuesto de fórmula III :

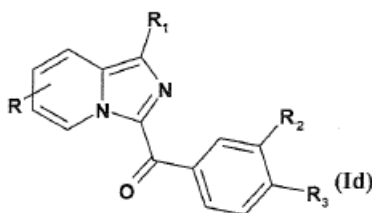


en la que X representa un átomo de halógeno y R₂ y R₃ representan independientemente uno del otro un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical nitro o un radical -COOR₆, donde R₆ representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, para obtener :

- o los compuestos de fórmula Ia, que son compuestos de fórmula I en la que R₂ o R₃ representan un radical nitro, o
- o los compuestos de fórmula Ib, que son compuestos de fórmula I en la que R₂ o R₃ representa un radical -COOR₆, donde R₆ representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

y a continuación :

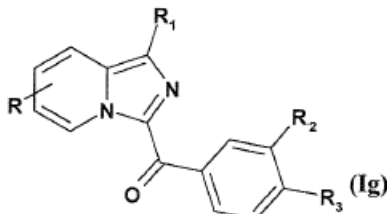
a) se someten los compuestos de fórmula Ia a una reacción de reducción para obtener los compuestos de fórmula Id :



**Compuestos de fórmula (I) donde
R₂ o R₃ = NH₂**

en la que R y R₁ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula Ia y R₂ o R₃ representa un radical amino ;

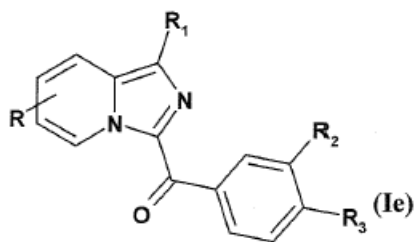
los compuestos de fórmula Id pueden ser sometidos a continuación a una reacción de alquilación, acilación o de sulfonilación para obtener los compuestos de fórmula Ig :



**Compuestos de fórmula (I) donde
R₂ o R₃ = NR₄R₅, NHCO-Alk, NHCO₂-Alk o NHSO₂-Alk**

en la que R y R₁ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula Id y R₂ o R₃ representa un radical -NR₄R₅, -NHCOAlk, -NHCO₂Alk o -NHSO₂Alk ;

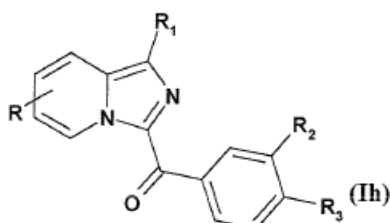
a) o se someten los compuestos de fórmula Ib a una reacción de saponificación para obtener los compuestos de fórmula le,



**Compuestos de fórmula (I) donde
R₂ o R₃ = CO₂H**

5 en la que R y R₁ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula Ib y R₂ o R₃ representa un radical carboxi ;

10 los compuestos de fórmula Ie pueden someterse a continuación a una reacción de acoplamiento después de la activación de la función carboxi con por ejemplo el reactivo BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio] en presencia de una base tal como la trietilamina, según el modo de operación descrito en Tetrahedron Letters ; (1975), 14, 1219-1222, a continuación añadir una amina de fórmula HNR₄R₅ o hidroxilamina para obtener los compuestos de fórmula Ih :

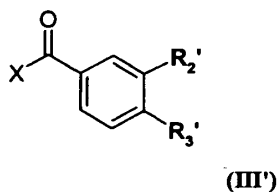


**Compuestos de fórmula (I) donde
R₂ o R₃ = CONR₄R₅ o CONHOH**

15 en la que R y R₁ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Ie y R₂ o R₃ representa un radical -CONR₄R₅ o -CONHOH ;

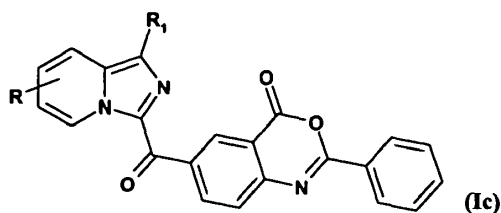
o

B) se condensa el compuesto de fórmula II tal como se ha definido anteriormente en el punto A) con el compuesto de fórmula III' :



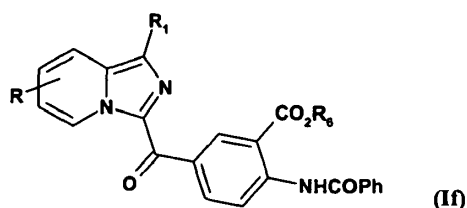
20 en la que X representa un átomo de halógeno y R₂ y R₃ forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un ciclo carbonado de 6 eslabones que contiene un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo tal como oxígeno.

para obtener los compuestos de fórmula Ic,



en la que R y R₁ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula II,

dichos compuestos de fórmula Ic se someten a continuación a una reacción de alcoholisis para dar los compuestos de fórmula If a continuación :

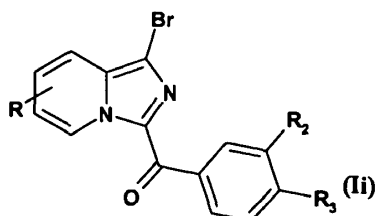


en la que R y R₁ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula II y R₆ es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula I,

los compuestos If pueden saponificarse a continuación para obtener los compuestos de fórmulas Id o Ie, en las que R y R₁ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula II, R₂ representa un radical -COOH y R₃ representa un radical -NH₂ ;

o

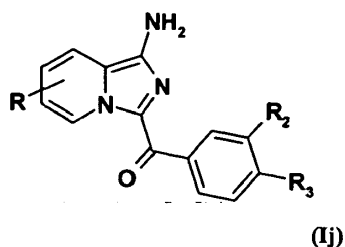
C) se somete el compuesto de fórmula I en el que R₁ representa un átomo de hidrógeno, tal como se ha obtenido anteriormente en el punto A), a una reacción de bromación para obtener los compuestos de fórmula Ii :



en la que R, R₂ y R₃ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula I (cuando R₂ y R₃ no forman juntos un heteroarilo) y R₁ representa un átomo de bromo,

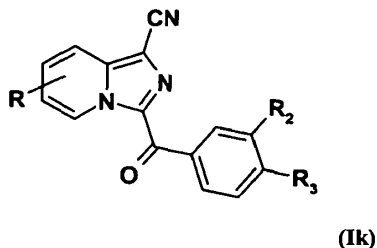
los compuestos de fórmula Ii para los que R es diferente de un átomo de bromo o de un átomo de yodo pueden a continuación someterse, en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base :

a) bien a una reacción de iminación con la benzofenona imina según las condiciones de reacción descritas en Tetrahedron. ; (2003), 59 (22), 3925-3936, seguida de una reacción de hidrólisis ácida, para obtener los compuestos de fórmula Ij :



en la que R , R_2 y R_3 son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Ii y R_1 representa un radical $-NH_2$,

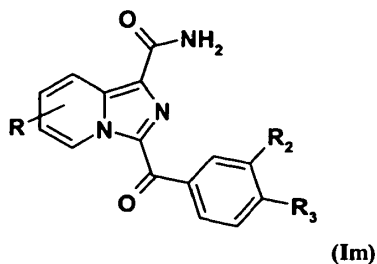
b) bien a una reacción de cianación con cianuro de zinc según las condiciones de reacción descritas en J. Med. Chem. ; (2003), 46, 265-283, para obtener los compuestos de fórmula Ik:



5

en la que R , R_2 y R_3 son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Ii y R_1 representa un radical $-CN$,

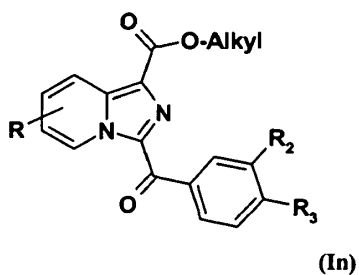
- los compuestos de fórmula Ik pueden someterse a continuación a una reacción de hidrólisis básica, con el fin de obtener los compuestos de fórmula Im :



10

- en la que R , R_2 y R_3 son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Ik y R_1 representa un radical $-CONH_2$,
- o bien incluso, los compuestos de fórmula Ik se someten a una reacción de Pinner [The Chemistry of Amidines and Imidates ; Patai, S., Ed.; J. Wiley and Sons: Nueva York, (1975) ; 385-489] con un alcohol primario tal como metanol o etanol, en presencia de gas clorhídrico para conducir al imidoéster correspondiente, que por hidrólisis ácida conduce a los compuestos de fórmula In :

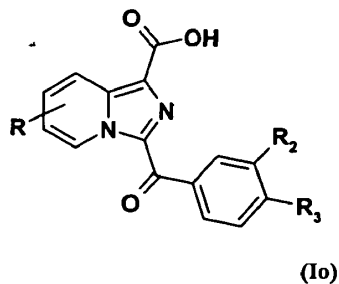
15



20

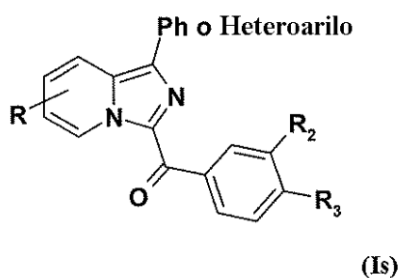
en la que R , R_2 y R_3 son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Ik y R_1 representa un radical $-CO_2Alk$,

pudiendo los compuestos de fórmula In ser sometidos a una reacción de saponificación para obtener los compuestos de fórmula Io :



en la que R, R₂ y R₃ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Ik y R₁ representa un radical -CO₂H,

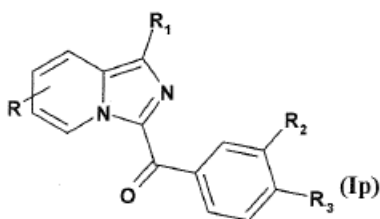
- 5 c) bien a una reacción de Suzuki según las condiciones descritas en Synth. Commun. ; (1981), Vol. 11, pág 513 con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos para obtener los compuestos de fórmula Is:



en la que R, R₂ y R₃ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula li y R₁ representa un radical fenilo sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 eslabones opcionalmente sustituido ;

o

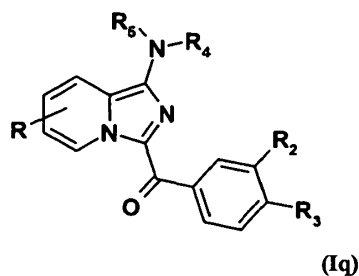
- 10 **D)** se someten los compuestos de fórmula lj en el que R₁ representa un radical amino a una reacción de acilación o de sulfonilación, para obtener los compuestos de fórmula lp :



Compuestos de fórmula (I) donde
R₁ = NHCO-Alk, NHCO-Ph, NHCOCF₃, NHCO₂-Alk o NHSO₂-Alk

- 15 en la que R, R₂ y R₃ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula lj y R₁ representa un radical -NHCOAlk, -NHCO₂Alk, -NHCO₂Ph, -NHCOAlk, -NHCO₂Ph o -NHCOCF₃, en los que Alk y Ph son tal como se han definido para el compuesto de fórmula I,

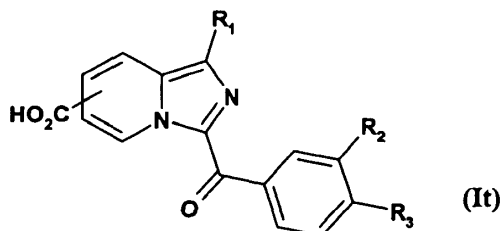
- los compuestos de fórmula lp en la que R₁ representa un radical -NHCOCF₃ pueden someterse ellos mismos a una reacción de alquilación después de desprotección, opcionalmente seguida de otra reacción de alquilación, para obtener los compuestos de fórmula lq :
- 20



en la que R, R₂, R₃ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Ij y R₄ y R₅ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula I ;

o

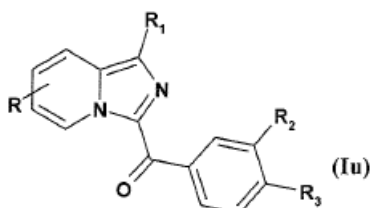
- 5 E) se someten los compuestos de fórmula Ir, en la que R representa un radical -CO₂R₆ y R₆ representa un radical Alk, tal como se han obtenido anteriormente en el punto A) (es decir, por acilación de los compuestos de fórmula (II), donde R = -COOAlk, con los compuestos de fórmula (III)), a una reacción de hidrólisis ácida o básica para obtener los compuestos de fórmula It :



- 10 en la que R₁, R₂, R₃ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Ir y R representa un radical -COOH,

los compuestos de fórmula It pueden someterse a continuación :

- 15 a) bien a una reacción de acoplamiento después de la activación de la función carboxi con por ejemplo el reactivo BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio] en presencia de una base tal como la trietilamina, según el modo de operación descrito en Tetrahedron Letters ; (1975), 14, 1219-1222, a continuación añadir una amina de fórmula HNR₄R₅ o una amina de fórmula H₂N-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆ donde R₆ representa un radical Alk, para obtener los compuestos de fórmula Iu :

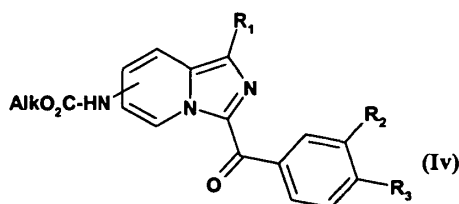


- 20 **Compuestos de fórmula (I) donde**
R = CONR₄R₅ o CONH-CH(R₇)-(CH₂)_m-CO₂R₆

en la que R₁, R₂, R₃ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula It,

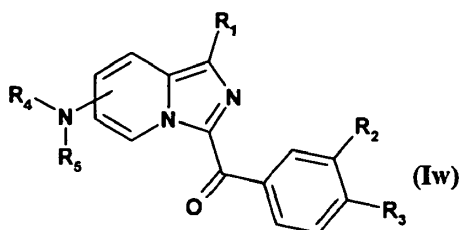
- 25 y cuando R es un radical -CONH-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆, donde R₆ representa un radical Alk tal como se ha definido para los compuestos de fórmula I, estos compuestos pueden saponificarse para obtener los compuestos de fórmula Iu donde R es un radical -CONH-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆, donde R₆ representa un átomo de hidrógeno y R₁, R₂, R₃ son tal como se han definido anteriormente,

bien someterse a una transposición de Curtius según el modo de operación descrito en Synthesis ; (1990), 295-299 por acción de difenilfosforilazida en presencia de trietilamina a reflujo en un disolvente inerte tal como tolueno, a continuación añadir un alcohol de fórmula Alk-OH para obtener los compuestos de fórmula Iv :

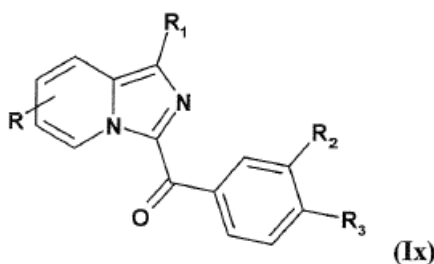


en la que R₁, R₂, R₃ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula It y R representa un radical -NHCO₂Alk,

los compuestos de fórmula Iv en los que R representa un radical -NH-CO₂-Alk, donde Alk representa un radical -tBu, pueden conducir a continuación a los compuestos de fórmula Iw, en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula I :



- por desprotección en medio ácido se obtienen los compuestos de fórmula Iw donde R representa un radical -NH₂,
- por alquilación seguida de una desprotección y de una segunda alquilación opcional se pueden obtener los compuestos de fórmula Iw donde R representa un radical -NR₄R₅,
- los compuestos de fórmula Iw donde R representa un radical -NH₂ pueden acilarse a continuación, bien sulfonarse para obtener los compuestos de fórmula Ix :

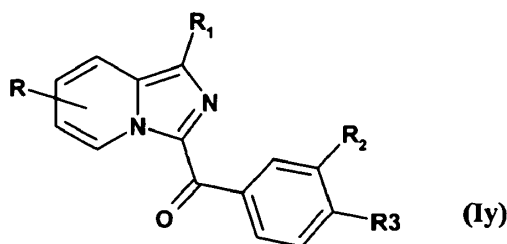


**Compuestos de fórmula (I) donde
R = NHCO-Alk o NHSO₂-Alk**

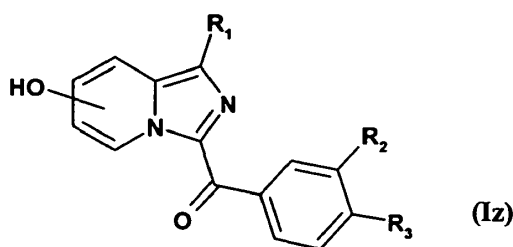
en la que R₁, R₂, R₃ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Iw y R representa un radical -NHCOAlk o -NHSO₂Alk ;

o

F) se someten los compuestos de fórmula Iy :

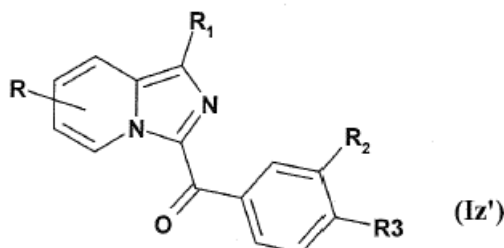


en la que R representa un radical -Obencilo y R_1 , R_2 y R_3 son tal como se han definido en los compuestos de fórmula I, a una reacción de desbencilación, por ejemplo por reacción de hidrato de hidrazina en un disolvente prótico tal como metanol, en presencia de paladio sobre carbono, para obtener los compuestos de fórmula Iz :



en la que R_1 , R_2 y R_3 son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Iy y R representa un radical hidroxi, y cuando R_2 o R_3 representa una función nitro se obtienen los compuestos de fórmula Id en la que R_2 o R_3 representa un radical NH_2 y R_1 es tal como se ha definido en los compuestos de fórmula I,

los compuestos de fórmula Iz pueden someterse a continuación a una reacción de O-alkilación selectiva por acción a temperatura ambiente de un halogenuro de alquilo en un disolvente polar tal como dimetilformamida, en presencia de un carbonato alcalino, para obtener los compuestos de fórmula Iz'



Compuestos de fórmula (I) donde
R = O-Alk, O-(CH₂)_n-Ph, O-Alk-NR₄R₅ o O-Alk-CO₂R₆

en la que R_1 , R_2 , R_3 son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Iz ,

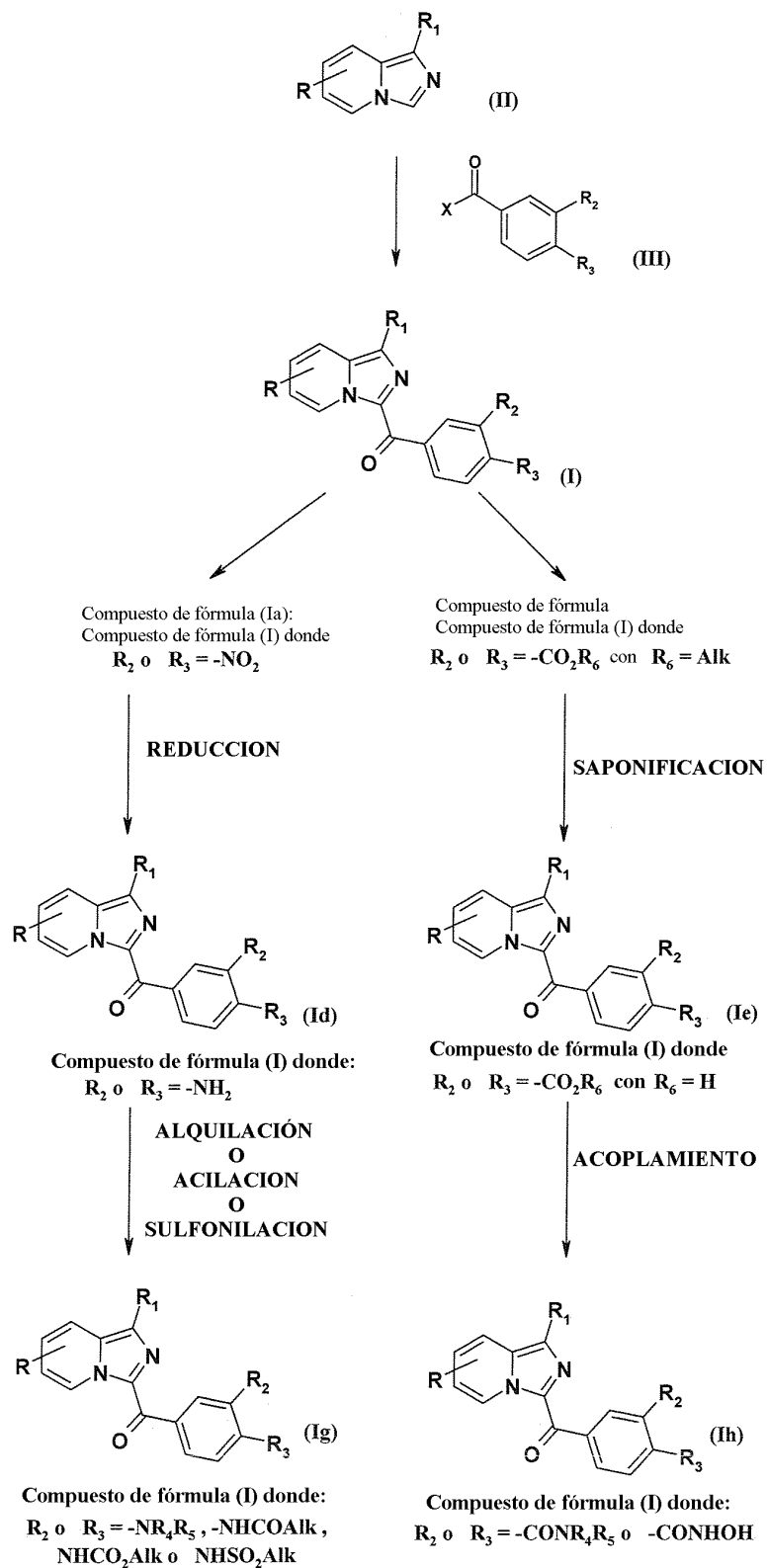
y cuando R es un radical -O-Alk-COOR₆, donde R₆ representa un radical Alk tal como se ha definido para los compuestos de fórmula I, estos compuestos pueden saponificarse para obtener los compuestos de fórmula Iz' donde R es un radical -O-Alk-COOR₆, donde R₆ representa un átomo de hidrógeno y R_1 , R_2 , R_3 son tal como se han definido anteriormente.

El experto en la materia sabrá utilizar las diferentes reacciones descritas anteriormente e ilustradas en los esquemas 1 a 6 a continuación, para obtener el compuesto de fórmula I teniendo en cuenta diferentes radicales situados en la molécula y susceptibles de reaccionar.

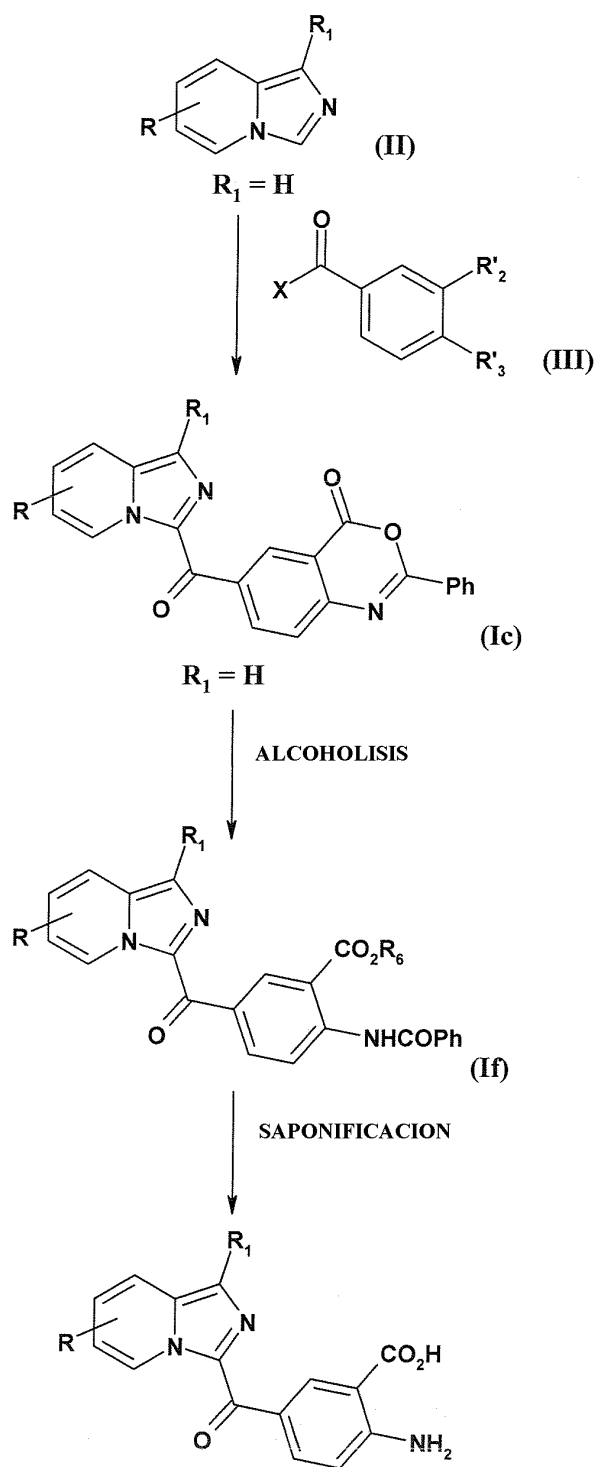
En los esquemas 1 a 6, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles en el comercio o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos descritos en ésta o que son conocidos por el experto en la técnica.

Las diferentes alternativas A, B, C, D, E o F anteriormente descritas están representadas respectivamente por los esquemas 1, 2, 3, 4, 5 y 6 a continuación.

Esquema 1

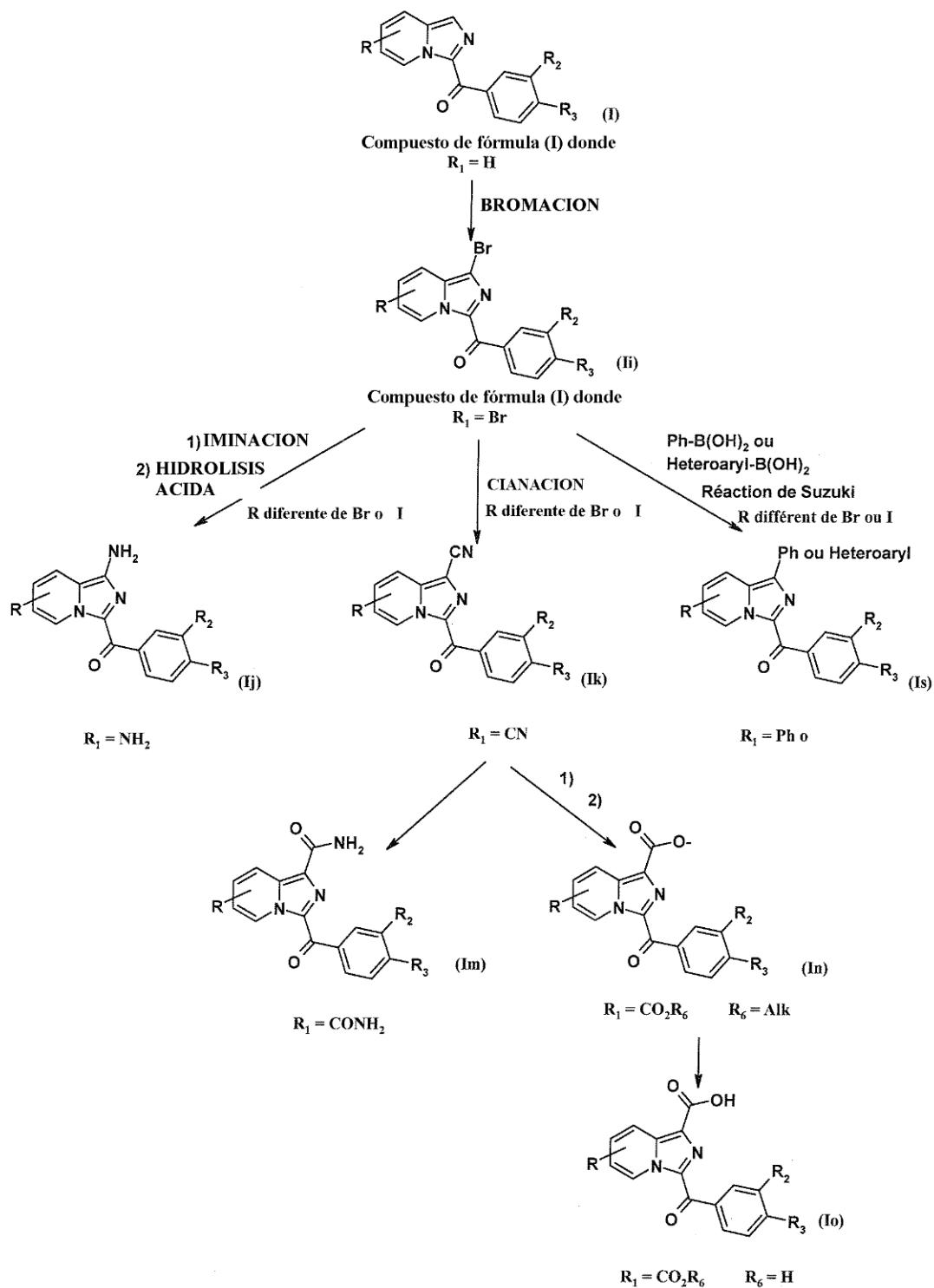


Esquema 2

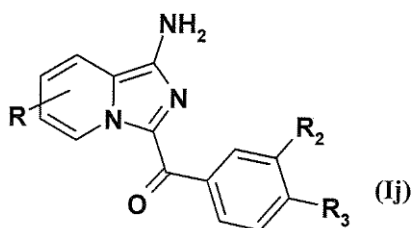


Compuestos de fórmula (Id) o (Ie) donde
 $R_2 = \text{CO}_2\text{H}$ y $R_3 = \text{NH}_2$

Esquema 3

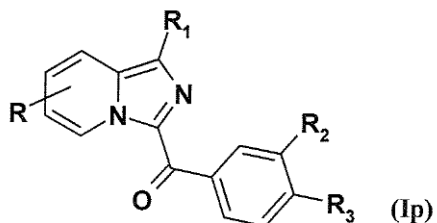


Esquema 4



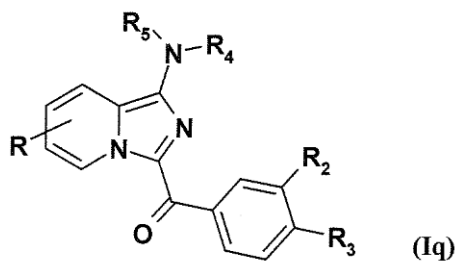
Compuestos de fórmula (I) donde
 $R_1 = \text{NH}_2$

ACILACION
 O
 SULFONILACION



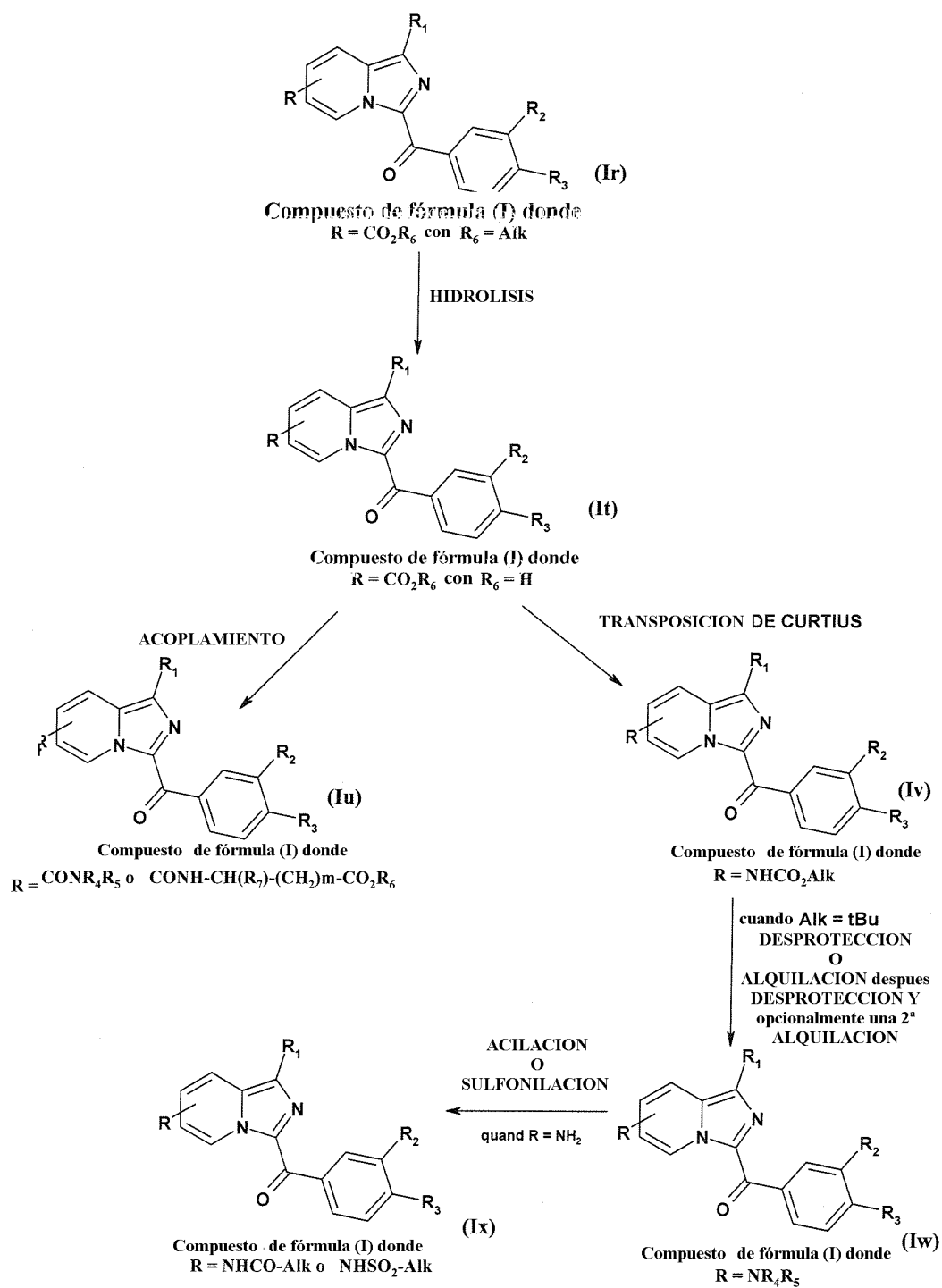
Compuesto de fórmula (I) donde
 $R_1 = \text{NHCOAlk}, \text{NHCOPh}, \text{NHCOCF}_3, \text{NHCO}_2\text{Alk}$ o NHSO_2Alk

cuando $R_1 = \text{NHCOCF}_3$
 ALQUILACION despues
 DESPROTECCION
 seguida opcionalmente
 de una segunda ALQUILACION

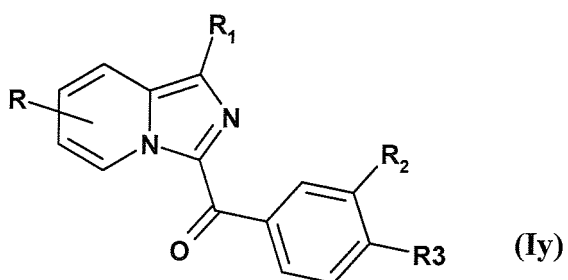


Compuesto de fórmula (I) donde :
 $R_1 = \text{NR}_4\text{R}_5$

ESQUEMA 5

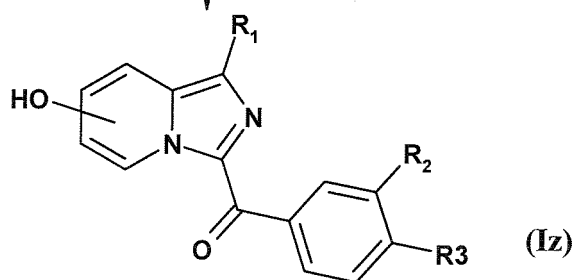


Esquema 6



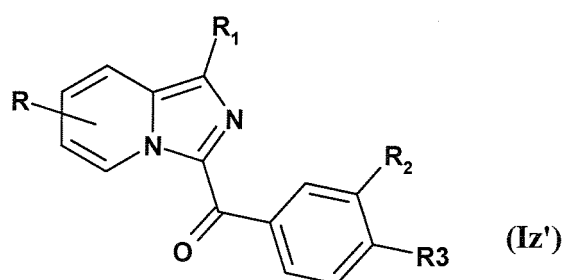
Compuesto de fórmula (I) donde
R = OBn

DESBENCILACION



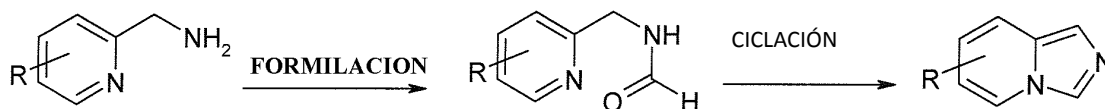
Compuesto de fórmula (I) donde
R = OH

O-ALQUILACION



Compuesto de fórmula (I) donde
R = O-Alk, O-(CH₂)_n-Ph, O-Alk-NR₄R₅ o O-Alk-CO₂R₆

Los compuestos de fórmula II, especialmente cuando $R_1 = H$, se obtienen por métodos conocidos en la bibliografía a partir de 2-aminometilpiridinas convenientemente sustituidas, según el esquema de reacción siguiente, descrito en J. Chem. Soc. ; (1955), 2834-2836 :



- 5 Se pueden citar también tres solicitudes de patente que describen la síntesis de imidazo[1,5-a]piridinas : WO 03/070732, WO 04/064836 y WO 04/046133

Los compuestos de fórmula III en la que R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, tienen las mismas definiciones que para los compuestos de fórmula Ia o Ib y X representa un átomo de cloro se obtienen por acción de cloruro de tionilo sobre los ácidos benzoicos correspondientes, que se comercializan o se describen en la bibliografía.

- 10 Los compuestos de fórmula III' en la que R'_2 y R'_3 forman junto con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un ciclo carbonado de 6 eslabones que contiene un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo tal como oxígeno y X representa un átomo de cloro, pueden obtenerse por acción del cloruro de tionilo sobre los ácidos correspondientes descritos en la bibliografía. Se pueden citar por ejemplo el ácido 4-oxo-2-fenil-4H-3,1-benzoxazin-6-carboxílico, preparado según el método descrito en la patente francesa FR2333511, que por tratamiento con
15 cloruro de tionilo conduce al cloruro de ácido correspondiente, que se utiliza para acilar los compuestos de fórmula II y dar los compuestos de fórmula Ic.

- Los compuestos de la fórmula I según la presente invención son potentes antagonistas de FGF-1 y -2. Sus capacidades para inhibir a la vez la formación de nuevos vasos a partir de células endoteliales diferenciadas y de bloquear la diferenciación de células de médula ósea humana adulta CD34+ CD133+ en células endoteliales se han
20 demostrado *in vitro*. Además, su capacidad para inhibir la angiogénesis patológica se ha demostrado *in vivo*. Por otro lado, se ha demostrado que los compuestos de fórmula I son antagonistas potentes del receptor FGF-1.

- De forma general, los receptores FGF están implicados de forma importante por medio de secreciones autocrinas, paracrinas o yuxtacrinas en los fenómenos de desregulación de la estimulación del crecimiento de células cancerosas. Además, los receptores FGF ejercen influencia sobre la angiogénesis tumoral, que juega un papel
25 preponderante a la vez sobre el crecimiento del tumor y también sobre los fenómenos de metástasis.

- La angiogénesis es un proceso de generación de nuevos vasos capilares a partir de vasos preexistentes o por movilización y diferenciación de células de la médula ósea. Así, se observa a la vez una proliferación incontrolada de células endoteliales y una movilización de angioblastos a partir de la médula ósea en los procesos de neovascularización de los tumores. Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que varios factores de crecimiento estimulan
30 la proliferación endotelial, y principalmente el receptor FGF-1 o a-FGF y el receptor FGF-2 o b-FGF. Estos dos factores inducen la proliferación, la migración y la producción de proteasas por las células endoteliales en cultivo y la neovascularización *in vivo*. Los receptores a-FGF y b-FGF interactúan con las células endoteliales por medio de dos clases de receptores, los receptores de alta afinidad de 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. Aunque el papel paracrino de estos dos factores sobre las células endoteliales se ha descrito
35 ampliamente, los a-FGF y b-FGF podrían igualmente intervenir sobre estas células a través de un proceso autocrino. Así, los a-FGF y b-FGF y sus receptores representan dianas muy pertinentes para las terapias dirigidas a inhibir los procesos de angiogénesis (Keshet E, Ben-Sasson SA., J. Clin. Invest, (1999), vol. 501, p 104-1497 ; Presta M, Rusnati M, Dell'Era P, Tanghetti E, Urbinati C, Giuliani R et al, Nueva York: Plenum Publishers, (2000), p 7-34, Billottet C, Janji B, Thiery J.P., Jouanneau J, Oncogene, (2002) vol. 21, p 8128-8139).

- Por otro lado, estudios sistemáticos dirigidos a determinar la expresión debida a los a-FGF y b-FGF y de sus receptores (FGFR) sobre diferentes tipos de células tumorales ponen en evidencia que una respuesta celular a estos dos factores es funcional en una gran mayoría de líneas tumorales humanas estudiadas. Estos resultados soportan la hipótesis de que un antagonista de a-FGF y b-FGF podría igualmente inhibir la proliferación de células tumorales
40 (Chandler LA, Sosnowski BA, Greenlees L, Aukerman SL, Baird A, Pierce GF., Int.J.Cancer, (1999), vol. 58, p 81-451).

- Los a-FGF y b-FGF juegan un papel importante en el crecimiento y mantenimiento de las células de la próstata. Se ha demostrado a la vez en modelos animales y en el ser humano que una alteración de la respuesta celular a estos factores juega un papel primordial en la progresión del cáncer de próstata. En efecto, en estas patologías se registra
50 a la vez un aumento de la producción de los a-FGF y b-FGF por los fibroblastos y las células endoteliales presentes a nivel del tumor y un aumento de la expresión de los receptores FGF sobre las células tumorales. Así, se opera una estimulación paracrina de las células cancerosas de la próstata y este proceso será un componente importante de esta patología. Un compuesto que posee una actividad antagonista de los receptores FGF tal como los compuestos de la presente invención puede representar una terapia de choque en estas patologías (Giri D, Ropiquet F.,

Clin.Cancer Res., (1999), vol. 71, p 5-1063 ; Doll JA, Reiher FK, Crawford SE, Pins MR, Campbell SC, Bouck NP., Prostate, (2001), vol. 305, págs 49-293).

Varios trabajos muestran la presencia de a-FGF y b-FGF y de sus receptores FGFR a la vez en líneas tumorales humanas de mama (principalmente MCF7) y en biopsias de tumores. Estos factores serán responsables en esta
5 patología de la aparición de fenotipo muy agresivo y que induce una fuerte metástasis. Así, un compuesto que posee una actividad antagonista de los receptores FGFR, como los compuestos de la fórmula I, puede representar una terapia de choque en estas patologías (Vercoutter-Edouart A-S, Czeszak X, Crépin M, Lemoine J, Boilly B, Le Bourhis X et al., Exp.Cell Res., (2001), vol. 262, págs 59-68).

Los melanomas cancerígenos son tumores que inducen con una frecuencia importante metástasis y que son muy
10 resistentes a los diferentes tratamientos de quimioterapia. Los procesos de angiogénesis juegan un papel preponderante en la progresión de un melanoma cancerígeno. Además, se ha demostrado que la probabilidad de aparición de metástasis aumenta muy fuertemente con el aumento de la vascularización del tumor primario. Las células de melanomas producen y secretan diferentes factores angiogénicos como el a-FGF y el b-FGF. Por otro
15 lado, se ha demostrado que una inhibición del efecto celular de estos dos factores por el receptor FGF-1 soluble bloquea *in vitro* la proliferación y la supervivencia de las células tumorales de melanoma y bloquea *in vivo* la progresión tumoral. Así, un compuesto que posee una actividad antagonista de los receptores FGF como los compuestos de la presente invención puede representar una terapia de choque en estas patologías (Rofstad EK, Halsor EF., Cancer Res., (2000) ;Yayon A, Ma Y-S, Safran M, Klagsbrun M, Halaban R., Oncogene, (1997), vol. 14, p 2999-3009).

Las células de glioma producen *in vitro* e *in vivo* a-FGF y b-FGF y poseen en su superficie diferentes receptores FGF. Esto sugiere, por lo tanto, que estos dos factores por un efecto autocrino y paracrino juegan un papel pivotante
20 en la progresión de este tipo de tumor. Además, como la mayor parte de los tumores sólidos, la progresión de los gliomas y su capacidad de inducir metástasis es muy dependiente de los procesos angiogénicos en el tumor primario. Se ha demostrado igualmente que los antisentidos del receptor FGF-1 bloquean la proliferación de
25 astrocitomas humanos. Además, se describen derivados de naftalenosulfonatos para inhibir los efectos celulares de los a-FGF y b-FGF *in vitro* y la angiogénesis inducida por estos factores de crecimiento *in vivo*. Una inyección intracerebral de estos compuestos induce un aumento muy significativo de la apoptosis y una disminución importante de la angiogénesis traduciéndose en una regresión considerable de gliomas en la rata. Así, un compuesto que posee una actividad antagonista de los a-FGF y / o b-FGF y / o de los receptores FGF, como los
30 compuestos de la presente invención, puede representar una terapia de choque en estas patologías (Yamada SM, Yamaguchi F, Brown R, Berger MS, Morrison RS, Glia , (1999), vol. 76, p 28-66 ; Auguste P, Gürsel DB, Lemièrre S, Reimers D, Cuevas P, Carceller F et al., Cancer Res., (2001), vol. 26, págs 61-1717).

Más recientemente se ha documentado el papel potencial de los agentes pro angiogénicos en las leucemias y
35 linfomas. En efecto, de manera general se ha descrito que los clones celulares en estas patologías pueden bien destruirse de forma natural por el sistema inmunitario, bien bascular en un fenotipo angiogénico que favorece su supervivencia y a continuación su proliferación. Este cambio de fenotipo se induce por una sobreexpresión de factores angiogénicos, principalmente por los macrófagos y / o una movilización de estos factores a partir de la matriz extracelular (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., Acta Haematol, (2001), vol. 207, p 106-190). Entre los factores angiogénicos, se ha detectado el b-FGF en numerosas líneas celulares tumorales
40 linfoblásticas y hematopoyéticas. Los receptores FGF están igualmente presentes sobre la mayoría de estas líneas, sugiriendo un posible efecto celular autocrino de los a-FGF y b-FGF, que induce la proliferación de estas células. Por otro lado, se ha descrito que la angiogénesis de la médula ósea por efectos paracrinos estaba correlacionada con la progresión de algunas de estas patologías.

De forma más particular, se ha mostrado en las células CLL (leucemia linfocítica crónica) que el b-FGF induce un
45 aumento de la expresión de la proteína anti-apoptótica (Bcl2), lo que da lugar a un aumento de la supervivencia de estas células y participa así de forma importante en su cancerización. Además, las tasas de b-FGF medidas en estas células están muy bien correlacionadas con el estado de avance clínico de la enfermedad y la resistencia a la quimioterapia aplicada en esta patología (fludarabina). Así, un compuesto que posee una actividad antagonista de los receptores FGFs, como los compuestos de la presente invención, puede representar una terapia de choque bien
50 solo o bien en asociación con fludarabina u otros productos activos en esta patología (Thomas

DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., Acta Haematol, (2001), vol. 207, p 106-190 ; Gabrilove JL, Oncologist, (2001), vol. 6, p 4-7).

Existe una correlación entre el proceso de angiogénesis de la médula ósea y las "enfermedades extramedulares" en
55 las CML (chronic myelomonocytic leukemia, leucemia mielomonocítica crónica). Diferentes estudios demuestran que la inhibición de la angiogénesis, en particular por un compuesto que posee una actividad antagonista de los receptores FGF, podría representar una terapéutica de choque en esta patología.

La proliferación y la migración de células musculares lisas vasculares contribuye a la hipertrofia íntima de las arterias y juega así un papel preponderante en la aterosclerosis y en la restenosis después de la angioplastia y
endoarterectomía.

Los estudios *in vivo* muestran, después de lesión de la carótida por "daño con balón", una producción local de a-FGF y de b-FGF. En este mismo modelo un anticuerpo neutralizante anti FGF2 inhibe la proliferación de las células musculares lisas vasculares y disminuye así la hipertrofia íntima.

5 Una proteína quimérica FGF2 unida a una molécula tal como la saporina inhibe la proliferación de las células musculares lisas vasculares *in vitro* y la hipertrofia íntima *in vivo* (Epstein CE, Siegall CB, Biro S, Fu YM, FitzGerald D., *Circulation*, (1991), vol. 87, p 84-778 ; Waltenberger J., *Circulation*, (1997), p 96-4083).

10 Así, los antagonistas de los receptores FGF, tales como los compuestos de la presente invención representan una terapia de primera línea, bien solos, bien en asociación con los compuestos antagonistas de otros factores de crecimiento implicados en estas patologías como el PDGF, en el tratamiento de las patologías asociadas a la proliferación de células musculares lisas vasculares tales como la aterosclerosis, la restenosis post-angioplastia o después de la colocación de prótesis endovasculares (stents) o durante puentes aorto-coronarios.

15 La hipertrofia cardíaca interviene como repuesta a una tensión de la pared ventricular inducida por una sobrecarga en términos de presión o de volumen. Esta sobrecarga puede ser consecuencia de numerosos estados fisiopatológicos como la hipertensión, la AC (coartación aórtica), infarto de miocardio y diferentes trastornos vasculares. Las consecuencias de esta patología son cambios morfológicos, moleculares y funcionales como la hipertrofia de los miocitos cardíacos, la acumulación de proteínas matriciales y la re-expresión de genes fetales. El b-FGF está implicado en esta patología. En efecto, la adición de b-FGF a cultivos de cardiomiocitos de rata recién nacida modifica el perfil de los genes correspondientes a las proteínas contráctiles conduciendo a un perfil de genes de tipo fetal. De forma complementaria los miocitos de rata adulta muestran una respuesta hipertrófica bajo efecto del b-FGF, estando esta respuesta bloqueada por los anticuerpos neutralizantes anti b-FGF. Experiencias realizadas *in vivo* sobre ratones transgénicos "genosuprimidos" para el b-FGF, muestran que el b-FGF es el factor estimulante principal de la hipertrofia del miocito cardíaco en esta patología (Schultz JeJ, Witt SA, Nieman ML, Reiser PJ, Engle SJ, Zhou M et al., *J.Clin. Invest.*, (1999), vol. 19, p 104-709).

25 Así, un compuesto como los compuestos de la presente invención, que posee una actividad antagonista de los receptores FGF representa una terapia de choque en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y cualquier otra patología asociada a una degeneración del tejido cardíaco. Este tratamiento podría realizarse solo o en asociación con los tratamientos corrientes (beta-bloqueantes, diuréticos, antagonistas de angiotensina, antiarrítmicos, anti-cálcicos, antitrombóticos etc...).

30 Los trastornos vasculares debidos a la diabetes se caracterizan por una alteración de la reactividad vascular y del flujo sanguíneo, una hiperpermeabilidad, una respuesta proliferativa exacerbada y un incremento de los depósitos de proteínas matriciales. De forma más precisa el a-FGF y el b-FGF están presentes en las membranas pre-retinianas de pacientes que sufren de retinopatías diabéticas, en las membranas de los capilares subyacentes y en el humor vítreo de enfermos que sufren de retinopatías proliferativas. Un receptor del FGF soluble capaz de unir a la vez el a-FGF y el b-FGF se desarrolla en los trastornos vasculares unidos a la diabetes (Tilton RG, Dixon RAF, Brock TA., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, (1997), vol. 84, p 6-1671). Así, un compuesto como los compuestos de fórmula I que poseen una actividad antagonista de los receptores FGF representa una terapia de choque bien solo, bien en asociación con los compuestos antagonistas de otros factores de crecimiento implicados en estas patologías como el VEGF.

40 La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad crónica con una etiología desconocida. Cuando afecta a numerosos órganos, la forma más severa de RA es una inflamación sinovial de las articulaciones progresiva que acaba en la destrucción. La angiogénesis parece afectar de forma importante la progresión de esta patología. Así, el a-FGF y el b-FGF se han detectado en el tejido sinovial y en el fluido articular de pacientes que padecen RA, indicando que este factor de crecimiento interviene en la iniciación y / o la progresión de esta patología. En los modelos de AIA (modelo de artritis inducido por adyuvante, del inglés adjuvant-induced model of arthritis) en la rata, se ha mostrado que la sobreexpresión de b-FGF incrementa la gravedad de la enfermedad mientras que un anticuerpo neutralizante anti b-FGF bloquea la progresión de la RA (Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Irida T et al., *J.Immunol.*, (2002), vol. 57, p 168-450 ; Manabe N, Oda H, Nakamura K, Kuga Y, Uchida S, Kawaguchi H, *Rheumatol*, (1999), vol. 20, p 38-714). Así, los compuestos según la invención representan una terapia de choque en esta patología.

50 Se ha descrito igualmente que los niveles de factores de crecimiento que tienen una actividad pro angiogénica tales como los FGF1 y 2 estaban muy aumentados en el líquido sinovial de pacientes que padecían osteoartritis. En este tipo de patología se registra una modificación importante del equilibrio entre los factores pro y anti angiógenos que inducen la formación de nuevos vasos. Y consecuentemente la vascularización de estructuras no vascularizadas tales como los cartílagos articulares o los discos intervertebrales. Así, la angiogénesis representa un factor clave en la formación ósea (osteofitos) que contribuye así a la progresión de la enfermedad. De forma complementaria, la innervación de nuevos vasos puede contribuir igualmente a los dolores crónicos asociados a esta patología (Walsh DA., *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Sep;16 (5):609-15). Así, los compuestos según la invención representan una terapia de primera línea en esta patología

60 Las IBD (enfermedad inflamatoria del intestino delgado) comprenden dos formas de enfermedades inflamatorias crónicas del intestino: las UC (colitis ulcerosa) y la enfermedad de Crohn (CD). Las IBD se caracterizan por una disfunción inmunitaria que se traduce en una producción inapropiada de citoquinas inflamatorias que inducen el

establecimiento de un sistema micro-vascular local. Esta angiogénesis de origen inflamatorio tiene como consecuencia una isquemia intestinal inducida por vasoconstricción. Se han medido niveles circulantes y locales de b-FGF importantes en pacientes que padecen estas patologías (Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, Majima T, Kagiya M, Kkuchi K., American Journal of Gastroenterology, (2001), vol. 28, p 96-822 ; Thorn M, Raab Y, Larsson A, Gerdin B, Hallgren R., Scandinavian Journal of Gastroenterology, (2000), vol. 12, p 35-408). Los compuestos de la invención presentan una actividad anti angiogénica importante en un modelo de angiogénesis inflamatoria representando una terapia de primera línea en estas patologías.

Los receptores FGF-1, -2 y -3 están implicados en los procesos de cronogénesis y osteogénesis. Las mutaciones que conducen a la expresión de FGFR siempre activados se han asociado a un gran número de enfermedades genéticas humanas, traduciéndose en malformaciones del esqueleto como los síndromes de Pfeiffer, Crouzon, Apert, Jackson-Weiss y Beare-Stevenson cutis gyrata. Algunas de estas mutaciones que afectan más particularmente al receptor FGF-3 conducen especialmente a acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH) y TD (displasia Tanatofórica); Siendo la ACH la forma más corriente de enanismo. Desde un punto de vista bioquímico, la activación sostenida de estos receptores se efectúa mediante una dimerización del receptor en ausencia de ligando (Chen L., Adar R., Yang X. Monson E.O., Li C., Hauschka P.V, Yagon A. y Deng C.X., (1999), The Journ. Of Clin. Invest., vol. 104, n° 11, p 1517-1525). Así, los compuestos de la invención presentan una actividad antagonista de la unión del b-FGF al receptor FGF e inhiben así la dimerización del receptor, representando una terapia de choque en estas patologías.

Por otra parte, se sabe que el tejido adiposo es uno de los pocos tejidos que puede desarrollarse o experimentar una regresión en el adulto. Este tejido está muy vascularizado y cada adipocito está rodeado de una red muy densa de microvasos. Estas observaciones han conducido a ensayar el efecto de agentes antiangiogénicos en el desarrollo del tejido adiposo en el adulto. Así, se pone de manifiesto que en modelos farmacológicos en el ratón ob/ob, la inhibición de la angiogénesis de traduce en una pérdida significativa de peso de los ratones (Rupnick MA et al, (2002), PNAS, vol. 99, n°16, p 10730-10735). Así, un compuesto antagonista de los receptores FGF que posee una potente actividad antiangiogénica puede representar una terapia de choque en las patologías asociadas a la obesidad.

Gracias a su baja toxicidad y sus propiedades farmacológicas y biológicas, los compuestos de la presente invención encuentran su aplicación en el tratamiento de todo carcinoma que tiene un grado de vascularización importante (pulmón, pecho, próstata, esófago) o que induce metástasis (colon, estómago, melanoma) o que son sensibles al a-FGF o al b-FGF de forma autocrina o por último en las patologías de tipo linfomas y leucemias. Estos compuestos representan una terapia de choque bien solos bien en asociación con una quimioterapia adaptada. Los compuestos según la invención encuentran igualmente su aplicación en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, la restenosis post-angioplastia en el tratamiento de enfermedades asociadas a las complicaciones que aparecen después de la colocación de prótesis endovasculares y/o de puentes aorto-coronarios o de otros injertos vasculares y la hipertrofia cardíaca o complicaciones vasculares de la diabetes como las retinopatías diabéticas. Los compuestos según la invención también encuentran su aplicación en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide o las IBD. Por último, los compuestos según la invención pueden utilizarse en el tratamiento de las acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH) y TD (displasia tanatofórica), así como el en tratamiento de la obesidad.

Los productos según la invención encuentran igualmente su aplicación en el tratamiento de la degenerescencia macular, especialmente la degenerescencia macular asociada a la edad (o DMLA). Una característica principal de la pérdida de visión en el adulto es la neo-vascularización y las hemorragias consecutivas que causan trastornos funcionales importantes a nivel del ojo y que se traducen en una ceguera precoz. Recientemente, el estudio de los mecanismos implicados en los fenómenos de neo-vascularización ocular han permitido poner de manifiesto la implicación de factores pro-angiogénicos en estas patologías. Aplicando un modelo de neoangiogénesis coroidiana inducida por láser, ha sido posible confirmar que los productos según la invención permiten igualmente modular la neo-vascularización de la coroides.

Por otra parte, los productos de la invención pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de trombopenias debidas especialmente a una quimioterapia anticancerosa. En efecto, se ha demostrado que los productos de la invención pueden mejorar los niveles de plaquetas circulantes durante una quimioterapia.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto fármacos que comprenden un compuesto de fórmula I, o una sal de adición de este último a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula I.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de fórmula I según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado (por ejemplo las vías oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, transmucosa, local o rectal), entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la materia.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se administran preferentemente por vía oral.

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

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

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

La presente invención se refiere igualmente a una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, como medicamento.

La presente invención tiene por objeto igualmente la utilización de un compuesto de fórmula I, tal como se define anteriormente, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de las enfermedades que necesitan una modulación de los FGF.

La presente invención tiene por objeto igualmente la utilización de un compuesto de fórmula I, tal como se ha definido anteriormente, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de cánceres, especialmente de carcinomas que tienen un importante grado de vascularización tales como los carcinomas de pulmón, de pecho, próstata y esófago, cánceres que inducen metástasis tales como el cáncer de colon y el cáncer de estómago, melanomas, gliomas, linfomas y leucemias.

Un compuesto de fórmula I según la presente invención puede administrarse solo o en asociación con uno o varios compuesto(s) que poseen una actividad anti-angiogénica o con uno o varios compuesto(s) citotóxicos(s) (quimioterapia), o también en asociación con un tratamiento por radiación. Así, la presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de un compuesto de fórmula I, tal como se ha definido anteriormente, en asociación con uno o varios principio(s) activo(s) anticancerígenos y/o con una radioterapia.

La presente invención tiene por objeto igualmente la utilización de un compuesto de fórmula I, tal como se ha definido anteriormente, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como la aterosclerosis, la restenosis postangioplastia, enfermedades asociadas a las complicaciones que aparecen después de la colocación de prótesis endovasculares y/o de puentes aorto-coronarios o de otros injertos vasculares de la hipertrofia cardíaca, o de complicaciones vasculares de la diabetes como las retinopatías diabéticas.

La presente invención tiene por objeto igualmente la utilización de un compuesto de fórmula I, tal como se define anteriormente, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide o las IBD.

La presente invención tiene por objeto igualmente la utilización de un compuesto de fórmula I, tal como se define anteriormente, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de la osteoartritis, acondroplasias (ACH), hipochondroplasias (HCH) y TD (displasia Tanatofórica).

La presente invención tiene por objeto igualmente la utilización de un compuesto de fórmula I, tal como se define anteriormente, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de la obesidad.

La presente invención tiene por objeto igualmente la utilización de un compuesto de fórmula I, tal como se define anteriormente, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de la degenerescencia macular asociada a la edad (DMLA).

Las composiciones según la invención, para una administración oral, contienen las dosis recomendadas de 0,01 a 700 mg. Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis mayores o menores; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es

determinada por el médico según el modo de administración, la edad, el peso y la respuesta del paciente, así como según el grado de progresión de la enfermedad.

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

Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención.

Los productos e intermedio, cuando no se explicita su preparación, son conocidos en la bibliografía o están comercializados. Determinados intermedios útiles para la preparación de los compuestos de fórmula I también pueden servir como productos finales de fórmula I, así como aparecerá en los ejemplos proporcionados más adelante en la presente memoria. De manera similar, determinados compuestos de fórmula I de la invención pueden servir como intermedios útiles para la preparación de otros compuestos de fórmula I según la invención.

En el texto que sigue:

- Boc : *terc*-butiloxicarbonilo.
- BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio
- DMSO : dimetilsulfóxido.
- Los RMN se han medido en aparatos de BRUKER Avance 250MHz, 300MHz y 400MHz.
- Los puntos de fusión se han medido en un aparato BUCHI tipo B-540.
- P.f.: Espectrometría de masas, medida en un aparato AGILENT MSD1.

PREPARACIONES DE INTERMEDIOS DE SÍNTESIS

Preparación I

Síntesis de imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo

A 570mg (3,52 mmol) de ácido imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico [descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. ; (2002), 12 (3), 465-470] en una mezcla de 5ml de dimetilformamida y de 5ml de tolueno, se añaden 3,37ml (14,06 mmol) de di *terc*-butilacetato de N,N-dimetilformamida y se calienta a 90°C durante 6 horas. Se añaden de nuevo al medio de reacción 3,37ml (14,06 mmol) de di *terc*-butilacetato de N,N-dimetilformamida y se calienta a 90°C 4 horas adicionales. El medio de reacción se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El producto se purifica mediante filtración en un lecho de sílice que se eluye con una mezcla de diclorometano/metanol (98-2). Se obtienen 580 mg de un polvo beis después de evaporación. Punto de fusión : 77°C; RMN ¹H (DMSO-*d*6): 1,59 (9H,s); 7,71 (1H,d); 7,36 (1H,s); 7,58 (1H,d); 8,56 (1H,s); 9,03 (1H,s)

Preparación II

Síntesis de 7-(benciloxi)imidazo[1,5-a]piridina

Etapa A

4-(benciloxi)-2-(clorometil)piridina

A 2 g (9,29 mmol) de [4-(benciloxi)piridin-2-il]metanol [descrito en J. Org. Chem. ; (1996), 61 (8), 2624] en 46 ml de diclorometano se añaden 1,76 ml (24,16 mmol) de cloruro de tienilo. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentra a presión reducida. El resto obtenido se recoge con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, a continuación se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 2,1 g de un aceite marrón. Espectrometría de Masas (Modo ES⁺) : MH⁺= 234

Etapla B**1-[4-(benciloxi)piridin-2-il]metanamina**

A 2,1g (8,99 mmol) de 4-(benciloxi)-2-(clorometil)piridina (descrito en la etapa A) en 60 ml de diclorometano se añaden 1,5 g (10,78 mmol) de hexametiltetraamina, a continuación 1,3 g de ioduro de sodio. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 12 horas y a continuación se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en 45 ml de metanol. Se añaden 7,5 ml (89,90 mmol) de una disolución de ácido clorhídrico 12 N. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas. Después de añadir éter etílico, el precipitado obtenido se filtra, a continuación se recoge con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a presión reducida. Se obtienen 1,1 g de un aceite beis. Espectrometría de Masas (Modo ES+) : MH+= 215

Etapla C

Se calientan a reflujo durante 5 horas 0,7 g (3,27 mmol) de 1-[4-(benciloxi)piridin-2-il]metanamina (descrito en la etapa B) en 16 ml de ácido fórmico. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge en 7ml de 1,2-dicloroetano. Se añaden 0,6ml (6,54 mmoles) de cloruro de fosforilo disueltos en 7 ml de 1,2-dicloroetano. Después de 4 horas de calentamiento a reflujo, el medio de reacción se concentra a presión reducida, a continuación se recoge en diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada en hidrógeno carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Se obtienen 0,97 g de un aceite marrón.

Espectrometría de Masas (Modo ES+) : MH+= 225; RMN ¹H (DMSO-d₆): 5,092 (2H,s); 6,44-6,47 (1H, m); 7,07 (1H, m); 7,08 (1H, s); 7,37-7,49 (5H, m); 8,17 (1H, s); 8,23-8,27 (1H, m)

Preparación III**Síntesis de 8-(benciloxi)imidazo[1,5-a]piridina**

Este compuesto se ha preparado según el mismo modo de operación que en la preparación II (etapa C) a partir de 2,8 g (13,25 mmol) de 1-[3-(benciloxi)piridin-2-il]metanamina [descrito en Inorg. Chem. ; (2003), 42 (14), 4401] por formilación con ácido fórmico a continuación ciclación por reacción del cloruro de fosforilo. Se obtienen 1,74 g de un aceite marrón. Espectrometría de Masas (Modo ES+) : MH+= 225; RMN ¹H (DMSO-d₆): 5,26 (2H,s); 6,21-6,28 (1H,m); 6,55-6,60 (1H,m); 7,28-7,52 (6H,m); 7,96-7,99 (1H,m); 8,35 (1H,s)

EJEMPLOS**Ejemplo 1****(Imidazo[1,5-a]piridin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona**

A 3 g (0,025 mol) de imidazo[1,5-a]piridina [descrito en J. Chem. Soc. ; (1955), 2834-2836] disueltos en 100 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 11,5 g (0,053 mol) de cloruro de 3-metoxi-4-nitrobenzoílo y 7,8 ml (0,056 mol) de trietilamina. Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida, a continuación se recoge en diclorometano y una disolución acuosa satura de de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El resto se recoge con diclorometano y se purifica por filtración sobre un lecho de gel de sílice. Después de evaporación se obtienen 7,1 g de un sólido amarillo. Punto de fusión : 183°C; RMN ¹H (DMSO-d₆): 4,01 (3H, s); 7,35-7,40 (1H, m); 7,47-7,54 (1H, m); 7,97 (1H, s); 8,06-8,11 (3H, m); 8,15 (1H, s); 9,77 (1H, d).

Ejemplo 2 a 4

Procediendo según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, se sintetizan los compuestos de fórmula la descritos en la tabla I a continuación por acilación de las imidazo[1,5-a]piridinas convenientemente sustituidas (descritas en las solicitudes de patente internacionales WO 04/046133 y WO 03/070732), con cloruro de 3-metoxi-4-nitrobenzoílo.

TABLA I

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de Fusión (°C)
2	8-CO ₂ Et	H	OMe	NO ₂	210
3	7- CO ₂ Et	H	OMe	NO ₂	196
4	6-CO ₂ Me	H	OMe	NO ₂	218
5	8-Me	H	OMe	NO ₂	130
6	7-OBn	H	OMe	NO ₂	220
7	8-OBn	H	OMe	NO ₂	211
8	7-Me	H	OMe	NO ₂	176

Los RMN de los ejemplos 2 a 8 de la TABLA I se presentan en la TABLA I' a continuación :

TABLA I'

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> 6)
2	1,43 (3H, t); 3,99 (3H, s); 4,47 (2H, q); 7,46 (1H, t); 7,66-8,27 (5H, m); 9,93 (1H, d)
3	1,40 (3H, t); 4,02 (3H, s); 4,40 (2H, q); 7,68 (1H, d); 8,05 (2H, s); 8,15 -8,20 (2H, m); 8,0 (1H,s); 9,72 (1H, d)
4	3,98 (3H, s); 4,03 (3H, s); 7,79 (1H, d); 8,04 (1H, s); 8,08-8,17 (4H,m); 10,31 (1H, s)
5	4,01 (3H, s); 7,23-7,30 (2H, m); 7,99 (1H, s); 8,04-8,04 (1H, m); 8,04-9,62 (2H, m); 8,14 (1H, s)
6	4,01 (3H, s); 5,28 (2H, s); 7,10-7,44 (2H, m); 7,30-7,45 (4H, m); 7,60-9,70 (2H, m); 7,74 (1H, s); 8,03 (1H, m); 8,12 (1H, s)
7	4,02 (3H, s); 5,42 (2H, s); 7,03-7,59 (2H, m); 7,24-7,30 (1H,t); 7,38-7,58 (4H, m); 7,97 (1H, s); 8,06 (2H, m); 8,10 (1H, s); 9,35-9,38 (1H, m)
8	2,47 (3H, s); 4,02 (3H, s); 7,21-9,68 (2H, m); 7,83-7,84 (2H, m); 8,04-8,05 (2h, m); 8,14 (1H, s)

Ejemplo 9

5 5-[[imidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-2-nitro-benzoato de metilo

A 1,3 g (0,011 mol) de imidazo[1,5-a]piridina [descrito en J. Chem. Soc. ; (1955), 2834-2836] disueltos en 100 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 5,6 g (0,023 mol) de 5-(clorocarbonil)-2-nitrobenzoato de metilo y 3,4 ml (0,024 mol) de trietilamina. Se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida, a continuación se recoge en diclorometano y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en una columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano. Después de evaporación se obtienen 3,1 g de un sólido amarillo. Punto de fusión : 151°C; RMN ¹H (DMSO-*d*6): 3,92 (3H, s); 7,39-7,42 (1H, m); 7,50-7,54 (1H, m); 8,00 (1H, s); 8,10 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,69 (1H, d); 8,76 (1H, s); 9,78 (1H, d)

Ejemplo 10**3-[3-(metoxycarbonil)-4-nitrobenzoil]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo**

Este compuesto se obtiene según el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 9 por benzoilación del imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo por el 5-(clorocarbonil)-2-nitrobenzoato de metilo en presencia de trietilamina. Se obtuvo un sólido amarillo. Punto de fusión : 170°C ; RMN ¹H (DMSO-*d*6): 1,63 (9H,s); 3,89 (3H,s); 7,76 (1H,d); 8,05 (1H,s); 8,12 (1H,d); 8,26 (1H,d); 8,70 (1H,d); 8,77 (1H,s); 10,25 (1H,s)

Ejemplo 11**Ácido 3-[3-(metoxycarbonil)-4-nitrobenzoil]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico**

A 610 mg (1,43 mmol) de 3-[3-(metoxycarbonil)-4-nitrobenzoil]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo en 2ml de diclorometano se añaden 2,13 ml (28,68 mmol) de ácido trifluoroacético y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida, a continuación el resto obtenido se recoge con acetona. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca. Se obtienen 450 mg de un polvo amarillo. Punto de fusión : 290°C; RMN ¹H (DMSO-*d*6): 3,90 (3H,s); 7,78 (1H,d); 8,04 (1H,s); 8,12 (1H,d); 8,26 (1H,d); 8,68 (1H,d); 8,75 (1H,s); 10,26 (1H,s)

Ejemplo 12**5-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)-2-nitrobenzoato de metilo**

A 430 mg (1,16 mmol) de ácido 3-[3-(metoxycarbonil)-4-nitrobenzoil]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico en 20ml de tolueno, se añaden 0,55 ml (3,96 mmol) de trietilamina y 1,07 ml de *terc*.butanol, a continuación 0,31 ml (1,40 mmol) de difenilfosforil azida. Se calienta el medio de reacción a 110 °C durante 3 h y después se enfría a temperatura ambiente. Se añade agua y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, a continuación se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice que se eluye con una mezcla de diclorometano y metanol (98-2). Se obtienen 480 mg de un sólido anaranjado. Punto de fusión : 182°C ; RMN ¹H (DMSO-*d*6): 1,55 (9H,s); 3,92 (3H,s); 7,45 (1H,d); 7,90 (1H,s); 7,99 (1H,d); 8,24 (1H,d); 8,67 (1H,d); 8,76 (1H,s); 9,89 (1H,s)

Ejemplo 13**[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)imidazo[1,5-a]piridin-3-il](3-metoxi-4-nitrofenil) metanona**

Este compuesto se obtiene según el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 12 anterior mediante transposición de Curtius a partir del ácido 3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)imidazo[1,5-a] piridin-6-carboxílico con difenilfosforilazida en presencia de *terc*.butanol. Se obtuvo un sólido amarillo. Punto de fusión : 200°C; RMN ¹H (DMSO-*d*6): 1,54 (9H,s); 4,02 (3H,s); 7,42 (1H,d); 7,87 (1H,s); 8,11-7,87 (3H,m); 8,15 (1H,s); 9,87 (1H,s)

Ejemplo 14**5-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)-2-nitrobenzoato de metilo**

A 53,9 mg (1,35 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en dispersión en aceite) en 2 ml de dimetilformamida se añaden 540 mg (1,23 mmol) de 5-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)-2-nitrobenzoato de metilo en 10 ml de dimetilformamida y se agita 30 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añaden 84 µl (1,35 mmol) de yoduro de metilo y se agita a temperatura ambiente una noche. Se acidifica a pH =4 con una disolución acuosa de hidrogenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, a continuación se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El producto se purifica por filtración sobre un lecho de sílice eluyendo con diclorometano. Se obtienen 475 mg de un polvo anaranjado. Punto de fusión : 55°C; RMN ¹H (DMSO-*d*6): 1,46 (9H,s); 3,33 (3H,s); 3,92 (3H,s); 7,57 (1H,d); 7,98 (1H,s); 8,06 (1H,d); 8,25 (1H,d); 8,68 (1H,d); 8,76 (1H,s); 9,77 (1H,s)

Ejemplo 15**5-({6-(metilamino)imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)-2-nitrobenzoato de metilo**

A 460 mg (1,01 mmol) de 5-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)-2-nitrobenzoato de metilo en 5 ml de diclorometano se añaden 1,3 ml de ácido trifluoroacético y se agita a temperatura ambiente una noche. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge con agua y se basifica con una

disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, a continuación se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, a continuación se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 350 mg de un polvo rojo. Punto de fusión : 183°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 2,79 (3H,d); 3,90 (3H,s); 7,11 (1H,d); 7,77 (1H,s); 7,82 (1H,d); 8,31 (1H,d); 8,66 (1H,d); 8,75 (1H,s); 9,01 (1H,s)

5 **Ejemplo 16**

(6-aminoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona

Este compuesto se obtiene según el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 15 anterior por desprotección de la amina del compuesto [6-(terc-butoxicarbonilamino)imidazo[1,5-a]piridin-3-il](3-metoxi-4-nitrofenil) metanona con ácido trifluoroacético. Se obtiene un sólido amarillo que se salifica en forma de hidrocloreuro. Punto de fusión : 252°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 4,01 (3H,s); 7,14 (1H,d); 7,79 (1H,s); 7,87 (1H,d); 7,97-8,01 (2H,m); 8,13 (1H,s); 9,41 (1H,s)

Ejemplo 17

N-[3-(3-metoxi-4-nitrobenzoi)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]metano sulfonamida

A 0,40g (1,15 mmol) de hidrocloreuro de (6-aminoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona en 10 ml de piridina enfriada a 5°C, se añaden 0,107 ml (1,38 mmol) de cloruro de mesilo, a continuación se deja que vuelva a temperatura ambiente y se agita 18 horas. El medio se recoge con 130 ml de ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, a continuación se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge con éter isopropílico, se filtra, se lava con éter isopropílico, se seca a continuación. Se obtienen 411 mg de un sólido amarillo. Punto de fusión : 249°C ; RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 3,14 (3H,s); 4,02 (3H,s); 7,39 (1H,d); 7,94 (1H,s); 8,02-8,11 (3H,m); 8,13 (1H,s); 9,88 (1H,s)

Ejemplo 18

N-[3-(3-metoxi-4-nitrobenzoi)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]acetamida

A 0,50g (1,43 mmol) de hidrocloreuro de (6-aminoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona en 25 ml de 1,2-dicloroetano enfriado a 5°C, se añaden 1,29 ml (9,29 mmol) de trietilamina, a continuación 0,51 ml (7,15 mmol) de cloruro de acetilo, a continuación se deja que vuelva a temperatura ambiente y se agita 18 horas. El medio se recoge con agua y se basifica con una disolución de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, a continuación se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice que se eluye con una mezcla de diclorometano y acetona (90-10). Se obtienen 316 mg de un sólido amarillo. Punto de fusión : 257°C ; RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 2,15 (3H,s); 4,01 (3H,s); 7,45 (1H,d); 7,92 (1H,s); 8,00-8,06 (3H,m); 8,13 (1H,s); 10,62 (1H,s)

Ejemplo 19

2-(benzoi)amino)-5-[(imidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

A 1,97 g (0,017 mol) de imidazo[1,5-a]piridina [descrito en J. Chem. Soc. ; (1955), 2834-2836] en 100ml de acetónitrilo, se añaden 5,2 ml (0,037 mol) de trietilamina, a continuación en atmósfera de nitrógeno a 0°C, 10 g (0,035 mol) de cloruro de 4-oxo-2-fenil-4H-3,1-benzoxazin-6-carbonilo. Después de 22 horas de agitación a temperatura ambiente, se filtra el medio de reacción. El resto obtenido se lava con acetato de etilo, agua, acetona, se seca a continuación. A 9,75 g (0,026 mol) del sólido amarillo obtenido anteriormente, en 50 ml de metanol y 50 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 0,32 g (2,65 mmol) de N,N-dimetilpiridin-4-amina. Después de 22 horas de calentamiento a reflujo, el medio de reacción se filtra. El residuo se lava con agua y se seca a continuación. El producto se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice que se eluye con una mezcla de diclorometano y metanol (99,9-0,1). Se obtienen 3,67 g de un sólido amarillo. Punto de fusión : 218°C ; RMN ¹H (CDCl₃) : 4,05 (3H, s); 7,08-7,09 (1H, m); 7,27-7,29 (1H, m); 7,57-7,60 (3H, m); 7,76-7,81 (2H, m); 8,12 (2H, d); 8,78 (1H,d); 9,15 (1H,d); 9,28 (1H,s); 9,88 (1H,d)

45 **Ejemplo 20**

(1-bromoimidazoil,5-alpiridin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona

A 9,8 g (0,033 mol) de (imidazo[1,5-a]piridin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona obtenido al ejemplo 1, en 170 ml de cloroformo, se añaden 3,51 g (0,043 mol) de acetato de sodio, a continuación gota a gota una disolución de 1,85 ml (0,036 mol) de bromo en 15 ml de cloroformo manteniendo el medio a temperatura ambiente. Terminada la introducción, se agita 1 hora adicional a la misma temperatura. El medio de reacción se vierte sobre una disolución

acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se decanta, se lava con una disolución acuosa de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El resto se recoge en una mezcla de tolueno-diclorometano, a continuación se purifica por filtración sobre un lecho de gel de sílice eluyendo con tolueno. Después de evaporación se obtienen 7,71 g de un sólido amarillo. Punto de fusión : 189°C; RMN ^1H (CDCl₃) : 4,10 (3H, s) ; 7,23-7,29 (1H, m); 7,41-7,46 (1H, m); 7,78 (1H, d); 7,96 (1H, d) ; 8,14-8,20 (2H, m) ; 9,90 (1H, d)

Ejemplos 21 a 24

Procediendo como en la preparación descrita en el ejemplo 20, se sintetizan los compuestos de fórmula II descritos en la tabla II a continuación por bromación de los compuestos de fórmula I (con R₁ = H) en presencia de bromo y acetato de sodio.

TABLA II

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de Fusión (°C)
21	H	Br	CO ₂ Me	NO ₂	172
22	H	Br	CO ₂ Me	NHCO-Ph	209
23	7-CONHMe	Br	OMe	NO ₂	281
24	7- CO ₂ Et	Br	OMe	NO ₂	204

Los RMN de los ejemplos 21 a 24 de la TABLA II se presentan en la TABLA II' a continuación :

TABLA II'

Ej.	RMN ^1H
21	(DMSO- <i>d</i> ₆) : 3,92 (3H,s); 7,48-7,67 (2 H, m); 7,92 (1H, d); 8,27 (1H, d); 8,62 (2H,m); 9,75 (1H, d)
22	(CDCl ₃) : 4,08 (3H, s); 7,13-7,16 (1H, m); 7,30-7,31 (1H, m); 7,58-7,62 (3H, m); 7,76 (1H, d); 8,13 (2H, d); 8,82 (1H, d); 9,15 (1H, d); 9,28 (1H, s); 9,89 (1H, d)
23	(DMSO- <i>d</i> ₆) : 2,86 (3H, d); 4,01 (3H, s); 7,76-7,96 (2H, m); 7,96-9,72 (2H,m); 8,03-8,36 (1H, m); 8,36 (1H, s); 8,96 (1H, m)
24	(CDCl ₃) : 1,43-1,71 (3H, t); 4,11 (3H, s); 4,47-4,57 (2H, q); 7,71-7,98 (2H, m); 8,18-9,85 (2H, m); 8,22 (1H, s); 8,47 (1H, s)

Ejemplo 25

(3-metoxi-4-nitrofenil)[1-(4-metoxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]metanona

A 0,850g (0,023 mol) de (1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona obtenido en el ejemplo 20, en 30 ml de dioxano, en atmósfera de argón, se añaden 0,447g (0,003 mol) de ácido 4-metoxifenilborónico, 2,24g (0,009 mol) de K₃PO₄·H₂O, a continuación 0,131g (0,011 mol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Se calienta a reflujo durante 1 hora. El medio de reacción se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El producto se purifica mediante filtración sobre gel de sílice que se eluye con una mezcla de diclorometano-ciclohexano (2-1), y a continuación con diclorometano. Después de evaporación se obtienen 0,850 g de un sólido naranja. Punto de fusión : 185°C ; RMN ^1H (DMSO-*d*₆): 3,85 (3H, s); 4,06 (3H, s); 7,12 (2H, d); 7,41-7,44 (1H,m); 7,54-7,58 (1H,m); 7,95 (2H, d); 8,08-8,10 (2H, m); 8,34 (1H, d); 8,36 (1H, s); 9,81 (1H, d)

Ejemplo 26 a 58

Procediendo según la preparación descrita en el ejemplo 25, se sintetizan los compuestos de fórmulas Is, descritos en la tabla III a continuación, por acoplamiento de tipo Suzuki de los compuestos bromados de fórmula general II,

con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos haciendo variar las condiciones experimentales (catalizadores, ligandos, bases) según los compuestos a obtener.

TABLA III

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Catalizador/ Ligando / Base	PF (°C) o M.S.
26	H	2-tienil	OMe	NO ₂	Pd(tBu ₃) ₂ /Pd ₂ dba ₃ Na ₂ CO ₃	206
27	H	4-piridinil	OMe	NO ₂	PdCl ₂ dppf Na ₂ CO ₃	230
28	H	3-furilo	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	225
29*	H	3-piridinil	OMe	NO ₂	PdCl ₂ dppf Na ₂ CO ₃	238
30	H	2-(5-carboxitienilo)	OMe	NO ₂	Pd(tBu ₃) ₂ /Pd ₂ dba ₃ Na ₂ CO ₃	232
31	H	fenilo	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	167
32	H	4-fluorofenilo	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	240
33	H	2-metoxifenilo	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	186
34	H	3-metoxifenilo	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	132
35	H	3-carboxifenilo	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	303
36	H	4-clorofenilo	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	233
37	H	3-clorofenilo	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	233
38	H	N-BOC-2-pirrolilo	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	MH+= 463
39	H	3-tienilo	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	194
40	H	4-metoxifenilo	CO ₂ Me	NHCOP h	Pd(PPh ₃) ₄ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	243
41	H	2-metoxifenilo	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	145
42	H	3-tienilo	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(tBu ₃) ₂ /Pd ₂ dba ₃ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	172
43	H	3-metoxifenilo	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	98
44	H	2-tienil	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(tBu ₃) ₂ /Pd ₂ dba ₃ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	135
45*	H	3-piridinil	CO ₂ Me	NO ₂	PdCl ₂ dppf K ₃ PO ₄ .H ₂ O	195
46	H	4-metoxipiridin-3-ilo	OMe	NO ₂	PdCl ₂ dppf K ₃ PO ₄ .H ₂ O	246
47	H	3-furilo	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	151
48	7-CONHMe	3-carboxifenilo	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	328
49	7- CO ₂ Et	3-metoxifenilo	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	212
50	7- CO ₂ Et	4-metoxipiridin-3-ilo	OMe	NO ₂	PdCl ₂ dppf K ₃ PO ₄ .H ₂ O	208

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Catalizador/ Ligando / Base	PF (°C) o M.S.
51	H	4-carboxifenilo	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	356
52	H	4-fluorofenilo	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ K ₃ PO ₄ ·H ₂ O	180
53	H	4-metoxipiridin-3-ilo	CO ₂ Me	NO ₂	PdCl ₂ dppf K ₃ PO ₄ ·H ₂ O	192
54	H	3-fluoro-4-metoxifenilo	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	211
55	H	3-fluorofenilo	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	214
56	H	4-clorofenilo	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ K ₃ PO ₄ ·H ₂ O	MH+= 436
57	H	3-carboxifenilo	OMe	NHSO ₂ Me	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	145
58	H	-Ph-3-CO ₂ Me	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ K ₃ PO ₄ ·H ₂ O	227

*se utilizan los derivados pinacol boronatos en lugar de los ácidos borónicos correspondientes. BOC = terc-butoxicarbonilo

Los RMN de los ejemplos 26 a 58 de la TABLA III se presentan en la TABLA III' a continuación :

TABLA III'

EJ	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) o M.S.
26	4,02 (3H, s); 7,24 (1H, t); 7,47-7,65 (4H, m); 7,80-7,82 (1H, m); 7,82-7,99 (2H, m); 8,52 (1H, d); 8,55 (1H, s); 9,76 (1H, d)
27	4,06 (3H, s); 7,45-7,71 (2H, m); 8,02 (2H, m); 8,04 (2H, m); 8,30 (1H, s); 8,55 (1H, d); 8,69 (2H, m); 9,84 (1H, d)
28	MH+= 364
29	4,12 (3H, s); 7,42-7,51 (3H, m); 7,97 (1H, d); 8,15 (1H, d); 8,29 (2H, m); 8,39 (1H, s); 8,68 (1H, d); 9,25 (1H, s); 10,00 (1H, d)
30	4,08 (3H, s); 7,47-7,69 (2H, m); 7,76-7,83 (2H, m); 8,03-8,13 (2H, m); 8,39 (1H, s); 8,47 (1H, d); 9,84 (1H, d)
31	3,92 (3H, s); 7,32-7,80 (9H, m); 8,34 (1H, s); 8,40 (1H, d); 9,85 (1H, d)
32	4,03 (3H, s); 7,35-7,62 (4H, m); 8,03-8,81 (4H, m); 8,30 (1H, s); 8,38 (1H, d); 9,84 (1H, d)
33	3,85 (3H, s); 4,04 (3H, s); 7,11-7,51 (5H, m); 7,64 (1H, d); 7,88 (1H, d) 8,05-8,30 (2H, m) ; 8,30 (1H, s) ; 9,81 (1H, d)
34	3,86 (3H, s); 4,05 (3H, s); 7,02 (1H, m); 7,42-7,60 (5H, m); 8,08 (2H, m); 8,35-8,39 (2H, m); 9,84 (1H, d)
35	4,08 (3H, s) ; 7,34-8,69 (10H, m) ; 9,79 (1H, m)
36	4,03 (3H, s); 7,42-7,65 (4H, m); 8,04-8,08 (4H, m); 8,31 (1H, s); 8,40 (1H, d); 9,84 (1H, d)
37	4,07 (3H, s); 7,45-7,64 (4H, m); 8,0-8,03 (4H, m); 8,35 (1H, s); 8,43 (1H, d); 9,84 (1H, d)
38	1,18 (9H, s); 4,02 (3H, s); 6,43 (1H, m); 6,63 (1H, m); 7,43-7,56 (3H, m); 7,89 (1H, d); 8,03 (1H, d); 8,12-8,15 (2H, m); 9,83 (1H, d)

ES 2 386 643 T3

EJ	RMN- ¹ H (DMSO-d6) o M.S.
39	4,09 (3H, s); 7,23-7,26 (1H, m); 7,45-7,65 (3H, m); 7,81 (1H, d); 7,99-8,11 (2H, m); 8,44 (1H, m); 8,52 (1H, s); 9,84 (1H, d)
40	(CDCl ₃) : 3,94 (3H, s); 4,09 (3H, s); 7,09-7,13 (3H, m); 7,30-7,36 (1H, m); 7,59-7,62 (3H, m); 7,98 (2H, d); 8,09-8,16 (3H, m); 8,99 (1H, d); 9,16 (1H, d); 9,61 (1H, s); 9,98 (1H, d)
41	3,86 (3H, s); 3,91 (3H, s); 7,12-7,63 (5H, m); 7,63 (1H, d); 7,92 (1H, d); 8,24 (1H, d) ; 8,74-8,80 (2H, m) ; 9,81 (1H, d)
42	3,93 (3H, s); 7,43-7,77 (2H, m); 7,78-7,79 (2H, m); 8,18 (1H, s); 8,24 (1H, d); 8,45 (1H, d), 8,78 (1H, d); 8,90 (1H, s); 9,85 (1H, d)
43	3,95 (3H, s); 4,00 (3H, s); 7,02 (1H, d); 7,22 (1H, t); 7,45-7,56 (4, m); 8,01 (1H, d); 8,18 (1H, d); 8,06 (1H, d); 9,98 (1H, d)
44	4,02 (3H, s); 7,13-7,44 (3H, m); 7,63 (1H, d); 8,03 (1H, d); 8,17 (1H, d); 8,78 (1H, m); 8,90 (1H, d); 9,05 (1H, s); 9,96 (1H, d)
45	3,92 (3H, s); 7,44-7,60 (3H, m); 8,25 (1H, d); 8,44 (1H, d); 8,45 (1H, d); 8,61 (1H, d); 8,81 (1H, d); 8,85 (1H, s); 9,24 (1H, s); 9,83 (1H, d)
46	3,93 (3H, s); 4,04 (3H, s); 7,00 (1H, d); 7,41-7,61 (2H, m); 8,05-8,13 (2H, m); 8,29-8,41 (3H, m); 8,82 (1H, s); 9,84 (1H, d)
47	3,93 (3H, s); 7,11 (1H, d); 7,44-7,62 (2H, m); 7,89 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,35 (1H, d); 8,51 (1H, s); 8,77 (1H, d); 8,89 (1H, s); 9,85 (1H, d)
48	2,85-2,89 (3H, d); 4,09 (3H, s); 7,70-8,78 (2H, m); 7,73-7,78 (2H, m); 7,96-8,1 (1H, m); 8,06-9,54 (2H, m); 8,32 (1H, s); 8,34 (1H, m), 8,35 (1H, s); 8,95 (1H, m), 13,2 (1H, m)
49	1,35-1,40 (3H, t); 3,86 (3H, s); 4,05 (3H, s); 4,37-4,45 (2H, q); 7,04-7,54 (2H, m); 7,46-7,54 (2H, m); 7,68-9,77 (2H, m); 8,08-8,09 (2H, m); 8,35 (1H, s); 8,65 (1H, s)
50	1,37-1,43 (3H, t); 3,97 (3H, s); 4,05 (3H, s); 7,15-7,75 (2H, m); 7,97 (1H, m); 8,10 (1H, m); 8,11-9,80 (2H, m); 8,30 (1H, m); 8,30-8,75 (3H, m) 8,70 (1H, m)
51	4,07 (3H, s); 7,40-7,63 (2H, m); 7,57-8,14 (6H, m); 8,38 (1H, m); 8,40-9,88 (2H, m)
52	3,94 (3H, s); 7,36-7,45 (3H, m); 7,62-8,09 (2H, m); 8,24-8,40 (2H, m); 8,75-9,84 (2H, m); 8,85 (1H, m)
53	3,92 (3H, s); 3,94 (3H, s); 6,98-8,25 (2H, m); 7,39-7,61 (2H, m); 8,28-8,83 (2H, m); 8,37-9,83 (2H, m); 8,80 (1H, m)
54	3,92 (3H, s); 4,05 (3H, s); 7,32-7,41-(2H, m); 7,58-8,09 (2H, m); 7,82-8,09 (2H, m); 8,32 (1H, m); 8,36-9,84 (2H, m)
55	4,05 (3H, s); 7,24-7,45 (2H, m); 7,57-7,62 (2H, m); 7,86 (1H, m); 7,89 (1H, m); 8,08-8,09 (2H, m); 8,30 (1H, s); 8,41-9,84 (2H, m)
56	3, 92 (3H, s); 7,38-7,61 (2H, m); 7,57-8,06 (4H, m) ; 7,68-8, 36 (2H, m); 8,53 (1H, m); 9,83 (1H, m)
57	3,13 (3H, s); 4,00 (3H, s); 7,35-7,67 (4H, m); 7,94-8,07 (2H, m); 8,26-8,44 (2H, m); 8,44 (1H, s); 8,64 (1H, s); 9,3 (1H, m); 9,81-9,84 (1H, m); 13 (1H, m)
58	(CDCl ₃) : 4,01 (3H, s); 4,16 (3H, s); 7,20-7,66 (2H, m); 7,29-7,49 (1H, m); 7,98-8,22 (2H, m); 8,01-8,18 (2H, m); 8,21-10,00 (2H, m); 8,55 (1H, s); 8,65 (1H, s)

Ejemplo 59**3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxamida**

- 5 A 0,346 g (1,01 mmol) del ácido 3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico obtenido en el ejemplo 182 en 10 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 0,16 ml (1,12mmol) de trietilamina, y a continuación 0,49 g (1,12 mmol) de BOP. El medio de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añaden 1,35 ml de una disolución de amoníaco 1N en tetrahidrofurano y se agita a temperatura ambiente 18 horas. El precipitado formado se filtra y después se lava con agua. Se obtienen 0,25 g de un sólido amarillo. Punto de fusión : 289°C ; RMN ¹H (DMSO-*d*6): 4,02 (3H, s); 7,82 (1H, d); 7,98 (1H, s); 8,06-8,10 (3H, m); 8,15 (1H,s); 10,21 (1H,s).

Ejemplos 60 a 69

- 10 Procediendo según la preparación descrita en el ejemplo 59, se sintetizan los compuestos de fórmula general **Iu** descritos en la tabla IV a continuación, por acoplamiento peptídico del ácido 3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico obtenido en el ejemplo 182 o del ácido 3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-7-carboxílico obtenido en el ejemplo 184, con aminas o ésteres de aminoácidos en presencia de BOP como reactivo de acoplamiento.

- 15 TABLA IV

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de Fusión (°C)
60	7-CONHCH ₂ CO ₂ Et	H	OMe	NO ₂	196
61	(R)-7-CONHCH(CH ₃)CO ₂ Me	H	OMe	NO ₂	208
62	(S)-7-CONHCH(CH ₃)CO ₂ Me	H	OMe	NO ₂	207
63	(S)-7-CONHCH(CH ₂ OH)CO ₂ CH ₃	H	OMe	NO ₂	204
64	6-CONHCH ₂ CO ₂ Me	H	OMe	NO ₂	221
65	(S)-6-CONHCH(Bn)CO ₂ Me	H	OMe	NO ₂	230
66	6-CONHCH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	H	OMe	NO ₂	190
67	(S)-6-CONHCH(CH ₂ OH)CO ₂ CH	H	OMe	NO ₂	202
68	(S)-6-CONHCH(CH ₃)CO ₂ Me	H	OMe	NO ₂	225
69	6-CONHMe	H	OMe	NO ₂	237

Los RMN de los ejemplos 60 a 69 de la TABLA IV se presentan en la TABLA IV' a continuación :

TABLA IV'

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> 6)
60	1,21-1,25 (3H, t); 4,02 (3H, s); 4,07-4,09 (2H, d); 4,12-4,19 (2H, q); 7,67-7,70 (1H, m); 8,05-8,16 (4H, m); 8,56 (1H, s); 9,30-9,34 (1H, t); 9,72-9,74 (1H, m)
61	1,44-1,47 (3H, d); 3,68 (3H, s); 4,52-4,57 (2H, m); 7,69-7,72 (2H, m); 8,05-8,06 (2H, m); 8,15-8,17 (2H, m); 8,59-8,60 (1H, m); 9,16-9,18 (1H, d); 9,70-9,73 (1H, m)
62	1,44-1,47 (3H, d); 3,68 (3H, s); 4,02 (3H, s); 4,50-4,59 (1H, m); 7,69-9,73 (2H, m); 8,05-8,17 (2H, m); 8,06-8,16 (2H, m); 8,59 (1H, s); 9,16-9,18 (1H, d)
63	3,68 (3H, s); 3,82-3,86 (2H, m); 4,02 (3H, s); 4,57-4,63 (1H, m); 5,11-5,15 (1H, t); 7,70-9,74 (2H, m); 8,06 (2H, m); 8,16 (2H, m); 9,01-9,03 (1H, d)

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> 6)
64	3,71 (3H,s); 4,03 (3H,s); 4,12 (2H,d); 7,82 (1H,d); 8,02-8,17 (5H,m); 10,20 (1H,s)
65	3,69 (3H,s); 4,03 (3H,s); 4,74-4,79 (1H,m); 7,22-7,39 (5H,m); 7,74 (1H,d); 8,0 (1H,s); 8,07-8,17 (4H,m); 10,15 (1H,s)
66	2,67 (2H,t); 3,57 (2H,m); 3,65 (3H,s); 4,03 (3H,s); 7,77 (1H,d); 8,00 (1H,s); 8,07-8,17 (4H,m); 10,20 (1H,s)
67	3,69 (3H,s); 3,84-3,89 (2H,m); 4,02 (3H,s); 4,60-4,65 (1H,m); 7,86 (1H,d); 8,01 (1H,s); 8,05-8,16 (4H,m); 10,25 (1H,s)
68	1,47 (3H,d); 3,70 (3H,s); 4,03 (3H,s); 7,85 (1H,d); 8,01 (1H,s); 8,04-8,17 (4H,m); 10,22 (1H,s)
69	2,86 (3H,d); 4,02 (3H,s); 7,83 (1H,d); 7,98 (1H,s); 8,04-8,11 (2H,m); 8,15 (1H,s); 10,18 (1H,s)

Ejemplo 70**3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)-N,N-dimetilimidazo[1,5-a]piridin-8-carboxamida**

5 A 0,318 g (0,88 mmol) del ácido 3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-8-carboxílico obtenido en el ejemplo 183, en 10 ml de diclorometano, se añaden 0,17 ml (2,36 mmol) de cloruro de tionilo, y a continuación 30 μl de N,N-dimetilformamida. Se calienta a reflujo 2 horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El resto
10 obtenido se añade a 5 ml de una disolución de dimetilamina 2N en tetrahidrofurano. Después de 18 h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico y 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 columna sobre gel de sílice que se eluye con diclorometano y a continuación una mezcla de diclorometano-metanol (99-1). Se recogen 0,19 g de un sólido amarillo. Punto de fusión : 176°C; RMN-¹H (DMSO-*d*6): 4,02 (3H, s); 7,39 (1H, t); 7,53 (1H, d); 7,83 (1H, s); 8,0-8,12 (3H, m); 9,75 (1H, d)

Ejemplos 71 a 74

15 Procediendo como en el ejemplo 70, se sintetizan los compuestos de fórmula general Iu descritos en la tabla V a continuación, por acoplamiento de la función ácido de los compuestos de fórmula It con la imina correspondiente.

TABLA V

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	PF (°C)
71	7-CONHMe	H	OMe	NO ₂	255 °C
72	7-CONH ₂	H	OMe	NO ₂	279°C
73	7-CONMe ₂	H	OMe	NO ₂	184 °C
74	8-CONHMe	H	OMe	NO ₂	258

Los RMN de los ejemplos 71 a 74 de la TABLA V se presentan en la TABLA V' a continuación :

TABLA V'

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> 6)
71	2,35 (3H, s); 2,85 (3H, d); 4,02 (3H, s); 7,70-8,06 (2H, m); 7,74 (2H, m); 7,85 (1H, s); 8,12-9,73 (2H, m); 8,55 (1H, s); 8,93 (1H, m)
72	4,99 (3H, s); 7,55-8,14 (2H, m); 8,03 (1H, s); 8,04 (1H, s); 8,14-9,70 (2H, m); 8,37 (1H, s); 8,58 (1H, s)

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> 6)
73	3,04 (6H, m); 4,02 (3H, s); 7,34-8,16 (2H, m); 8,02 (1H, s); 8,06 (1H, s); 8,15-9,73 (2H, m)
74	2,87-2,89 (3H, d); 4,02 (3H, s); 7,39-7,45 (1H, t); 7,82-9,85 (2H, m); 8,05 (2H, m); 8,08 (1H, m); 8,22 (1H, m); 8,79-8,81 (1H, m)

Ejemplo 75**3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitrilo**

A 6,94 g (18,45 mmol) de (1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona obtenido en el ejemplo 20, en 160 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden en atmósfera de nitrógeno 2,17 g (18,48 mmol) de cianuro de zinc, a continuación 1,07 g (0,93 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Se calienta el medio de reacción a 90°C durante 17 horas. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua, después con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con agua. Después de secado se recogen 5,9 g de un sólido amarillo. Punto de fusión : 219°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*6): 4,01 (3H, s); 7,53-7,55 (1H, m); 7,76-7,81 (1H, m); 7,95-8,01 (2H, m); 8,08 (1H, d); 8,19 (1H, d); 9,70 (1H, d)

Ejemplo 76**(1-aminoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona**

A 5 g (13,29 mmol) de (1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona obtenido en el ejemplo 20, en 66 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden en atmósfera de nitrógeno 8,67 g (26,61 mmol) de carbonato de cesio, y a continuación 4,5 ml (26,82 mmol) de benzofenona imina. Después de agitación durante 30 minutos se añaden 1,66 g (2,67 mmol) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, y a continuación 1,22 g (1,33 mmol) de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0). El medio de reacción se calienta durante 3 horas y a continuación se concentra a presión reducida. El residuo se recoge con una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en 250 ml de tetrahidrofurano y se añaden 135 ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2N. Después de 18 h a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra a presión reducida. El resto sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra, se lava con acetona, y a continuación con éter etílico y se seca. Se recogen 3,43 g de un sólido marrón. Punto de fusión : 214°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*6) 4,02 (3H, s) ; 7,29-7,36 (2H, m); 7,96-8,04 (2H, m); 8,11 (1H, d); 8,16 (1H, s); 9,78 (1H, d)

Ejemplo 77**3-metoxi-N-[3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzamida**

A 0,8 g (2,29 mmol) de ácido 3-metoxibenzoico en 20ml de acetonitrilo, se añaden, en atmósfera de nitrógeno, 0,78 ml (5,05 mmol) de trietilamina, y a continuación 1,17 g (2,65 mmol) de BOP. Después de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente se añaden 0,8 g (2,29 mmol) de (1-aminoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona obtenido en el ejemplo 76, a continuación se calienta a 80°C durante 20 horas. El medio de reacción se recoge en una mezcla de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se decanta, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice que se eluye con una mezcla de diclorometano-acetona (99-1). Se recogen 0,618 g de un sólido anaranjado. Punto de fusión : 167°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*6): 3,87 (3H, s) ; 4,02 (3H, s); 7,21 (1H, d); 7,41-7,49 (3H, m); 7,63-7,66 (2H, m); 7,95-8,10 (3H, m); 8,11 (1H, s); 9,80 (1H, d)

Ejemplo 78**N-[3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]acetamida**

A 0,8 g (2,56 mmol) de (1-aminoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona obtenido en el ejemplo 76 en 20 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden en atmósfera de nitrógeno 0,54 ml (3,84 mmol) de trietilamina, y a continuación 0,21 ml (2,95 mmol) de cloruro de acetilo. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, y a continuación se recoge con una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice que se eluye con una mezcla de diclorometano-acetona (94-6). Se recogen 0,523 g de un sólido anaranjado. Punto de fusión : 256°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*6): 2,14 (3H, s); 4,02 (3H, s); 7,34-7,44 (2H, m); 7,94-8,08 (3H, m); 8,09 (1H, s); 9,75 (1H, d)

Ejemplo 79**(3-metoxi-4-nitrofenil)[1-(metilamino)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]metanona****ETAPA A****2,2,2-trifluoro-N-[3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]acetamida**

- 5 Este compuesto se prepara según el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 78 por acilación de 1,2 g (3,44 mmol) de hidrocloreto de (1-aminoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona por anhídrido trifluoroacético en 1,2-dicloroetano en presencia de trietilamina. Se obtienen 1,08 g de un sólido amarillo. Punto de fusión : 228°C; RMN ¹H (DMSO-d₆): 4,03 (3H,s); 7,43-7,47 (1H,m); 7,517,55 (1H,m); 7,93-7,99 (2H,m); 8,04-8,11 (2H,m); 9,76 (1H,d)

10 ETAPA B

- A una disolución de 1,03 g (2,52 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-[3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]acetamida en 35 ml de dimetilformamida se añaden a 0°C 0,121g (3,03 mmol) de hidruro de sodio (en dispersión al 60% en aceite). El medio de reacción se agita 1 hora a esta temperatura y a continuación se añaden 0,189 ml (3,03 mmol) de yoduro de metilo. Terminada la introducción, se deja que vuelva a temperatura ambiente y se agita 20 horas. Se añaden 20 ml de metanol y a continuación 0,523 g (3,78 mmol) de carbonato de potasio y se agita 2 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte sobre agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se decanta, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Se obtienen 0,86 g un sólido rojo que se salifica en forma de hidrocloreto. Se obtienen 625 mg de un sólido rojo. Punto de fusión : 208°C; RMN ¹H (DMSO-d₆): 3,00 (3H,s); 4,04 (3H,s); 7,33-7,36 (2H,m); 7,99-8,09 (3H,m); 8,59 (1H,s); 9,89 (1H,d)

20 Ejemplo 80**N-[3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]metanosulfonamida**

- A 0,473 g (1,36 mmol) de hidrocloreto de (1-aminoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona obtenido en el ejemplo 76 en 14 ml de piridina, se añaden en atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 5°C 116 µl (1,49 mmol) de cloruro de mesilo. Terminada la introducción, se deja que vuelva a temperatura ambiente y se agita treinta minutos. El medio de reacción se vierte sobre 95 ml de ácido clorhídrico 2N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se decanta, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El resto sólido obtenido se recoge con éter isopropílico, se filtra, se lava con éter isopropílico, se seca a continuación. Se recogen 0,40 g de un sólido anaranjado. Punto de fusión : 231°C ; RMN ¹H (DMSO-d₆): 3,24 (3H, s); 4,02 (3H, s); 7,40-7,44 (1H, m); 7,49-7,53 (1H, m); 7,88-7,92 (1H,d); 8,00-8,07 (2H,m); 8,26 (1H,s); 9,75 (1H,d)

30 Ejemplo 81**(4-amino-3-metoxifenil)[1-(4-metoxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]metanona**

- A 0,835 g (2,07 mmol) de (3-metoxi-4-nitrofenil)[1-(4-metoxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]metanona obtenido en el ejemplo 25, en 30 ml de dioxano y 10ml de etanol, se añaden 0,167 g de Pd/C al 10% y a continuación 2,1 ml (21 mmol) de ciclohexeno y se calienta a reflujo 7 horas. El medio de reacción se enfría y se filtra sobre talco. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice que se eluye con una mezcla de tolueno/acetato de etilo (97-3). Se obtienen 0,760 g de un sólido amarillo. El producto se salifica mediante disolución del polvo anteriormente obtenido en acetona, a continuación se añaden 3,8 ml (2,6 equivalentes) de ácido clorhídrico 1N en éter etílico. Después de la adición de éter etílico, el precipitado obtenido se filtra, se lava con éter etílico y a continuación se seca. Se recogen 0,553 g de un sólido amarillo en forma de hidrocloreto. Punto de fusión : 232°C; RMN ¹H (DMSO-d₆): 3,85 (3H, s); 3,94 (3H, s); 6,95 (1H, d); 7,10-7,26 (3H, m); 7,36-7,40 (1H, m); 7,96 (2H, d); 7,98-8,25 (3H, m); 9,76 (1H, d)

Ejemplos 82 a 95

- Procediendo según la preparación descrita en el ejemplo 81, se sintetizan los compuestos de fórmula general Id descritos en la Tabla VI a continuación, mediante reducción de la función nitro de los compuestos de fórmula Ia con ciclohexeno en presencia de Pd/C al 10% como catalizador.

TABLA VI

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Sal	Punto de Fusión (°C)
82	H	H	CO ₂ Me	NH ₂	-	195
83	6-CO ₂ M	H	OMe	NH ₂	-	179
84	6-CONH ₂	H	OMe	NH ₂	HCl, 0,4H ₂ O	224
85	H	CN	OMe	NH ₂	HCl	224
86	H	NHCOCH ₃	OMe	NH ₂	HCl, 0,4H ₂ O	237
87	7-CONHCH ₂ CO ₂ Et	H	OMe	NH ₂	HCl	219
88	(R)-7-CONHCH(CH ₃)CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	HCl, 1,42H ₂ O	192
89	(S)-7-CONHCH(CH ₃)CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	HCl, 0,65H ₂ O	190
90	6-CONHCH ₂ CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	HCl, 0,3H ₂ O	190
91	(S)-6-CONHCH(Bn)CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	HCl, H ₂ O	230
92	6-CONHCH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	HCl, H ₂ O	174
93	(S)-6-CONHCH(Me)CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	HCl	124
94	6-NHMe	H	CO ₂ Me	NH ₂	-	122
95	6-CONHMe	H	OMe	NH ₂	HCl, 1,05H ₂ O	256

Los RMN de los ejemplos 82 a 95 de la TABLA VI se presentan en la TABLA VI' a continuación :

TABLA VI'

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆)
82	3,87 (3H, s); 6,91 (1H, d); 7,19-7,22 (1H, m); 7,30-7,36 (1H, m); 7,85 (1H, s); 7,96 (1H, d); 8,43 (1H, d); 9,12 (1H, s); 9,69 (1H, d)
83	3,87 (3H, s); 3,94 (3H, s); 6,71 (1H, d); 7,61 (1H, d); 7,89 (1H, s); 7,94-7,98 (2H, m); 8,25 (1H, d); 10,27 (1H, s)
84	3,89 (3H, s); 6,82 (1H, d); 7,65 (1H, d); 7,85 (1H, s); 7,94-7,98 (2H, m); 8,21 (1H, d); 10,15 (1H, s)
85	3,88 (3H, s); 6,82 (1H, d); 7,33-7,39 (1H, m); 7,61-7,68 (1H, m); 7,79 (1H, s); 8,08 (2H, d); 9,59 (1H, d)
86	2,15 (3H, s); 3,90 (3H, s); 6,90 (1H, d); 7,15-7,28 (2H, m); 7,85-7,91 (2H, m); 8,15 (1H, d); 9,67 (1H, d)
87	1,21-1,27 (3H, s); 3,89 (3H, s); 4,05-4,08 (2H, d); 4,12-4,20 (2H, q); 6,76-9,65 (2H, m); 7,49-8,24 (2H, m); 7,96 (1H, s); 8,04 (1H, s); 8,47 (1H, s); 9,25 (1H, t)
88	1,44-1,47 (3H, d); 3,68 (3H, s); 3,98 (3H, s); 4,51-4,57 (1H, m); 6,75-9,65 (2H, m); 7,51-8,24 (2H, m); 7,97 (1H, s); 8,04 (1H, s); 8,51 (1H, s); 9,08-9,10 (1H, d)
89	1,44-1,45 (3H, d); 3,73 (3H, s); 3,92 (3H, s); 4,53-4,56 (1H, m); 6,74-9,61 (2H, m); 7,50-8,22 (2H, m); 7,96 (1H, s); 8,03 (1H, s); 8,49 (1H, s); 9,05-9,08 (1H, d)

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO-d6)
90	3,70 (3H,s); 3,89 (3H,s); 4,09 (2H,d); 6,83 (1H,d); 7,64 (1H,d); 7,88 (1H,s); 7,98-8,02 (2H,m); 8,22 (1H,d); 10,18 (1H,s)
91	3,09-3,27 (2H,m); 3,68 (3H,s); 3,89 (3H,s); 4,69-4,78 (1H,m); 6,82 (1H,d); 7,19-7,37 (5H,m); 7,56 (1H,d); 7,86 (1H,s); 7,95-7,99 (2H,m); 8,21 (1H,d); 10,15 (1H,s); 10,12 (1H,s)
92	2,64 (2H,t); 3,55 (2H,m); 3,63 (3H,s); 3,88 (3H,s); 6,84 (1H,d); 7,61 (1H,d); 7,85 (1H,s); 7,93-7,98 (2H,m); 8,22 (1H,d); 10,12 (1H,s)
93	1,44 (3H,d); 3,68 (3H,s); 3,88 (3H,s); 4,49 (1H,q); 6,81 (1H,d); 7,64 (1H,d); 7,76 (1H,s); 7,85-7,98 (2H,m); 8,22 (1H,d); 10,12 (1H,s)
94	2,75 (3H,d); 3,86 (3H,s); 6,88 (1H,d); 6,97 (1H,d); 7,66 (1H,s); 7,72 (1H,d); 8,45 (1H,d); 8,97 (1H,s); 9,11 (1H,s)
95	2,84 (3H,d); 3,89 (3H,s); 6,87 (1H,d); 7,64 (1H,d); 7,86 (1H,s); 7,96-8,00 (2H,m); 8,21 (1H,d); 10,15 (1H,s)

Ejemplo 96**(4-amino-3-metoxifenil)[1-(1H-pirrol-2-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]metanona**

5 A 0,480 g (0,001 mol) de 2-[3-(3-metoxi-4-nitrobenzoi)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]pirrol-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el ejemplo 38, en disolución en una mezcla de 13 ml de agua y 7 ml de etanol, se añaden 1,78 ml de ácido acético y 0,209 g de hierro. Se calienta a 70°C durante 7 horas y a continuación se deja que vuelva a temperatura ambiente y se vierte el medio de reacción sobre una disolución acuosa de sosa 1N y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice que se eluye con tolueno, y a continuación con una mezcla de tolueno-acetato de etilo (90-10). Se obtienen 200 mg de un aceite marrón que se salifica en forma de hidrocloreto. Se obtienen 60 mg de un sólido rojo. Punto de fusión : 136°C ; RMN ¹H (DMSO-d6): 3,91 (3H, s); 6,21 (1H, m); 6,68 (1H, m); 6,81 (1H, d); 6,90 (1H, m); 7,17-7,33 (2H, m); 7,98 (1H, s); 8,15 (1H, d); 8,38 (1H, d); 9,73 (1H, d)

Ejemplos 97 a 119

15 Procediendo según la preparación descrita en el ejemplo 96, se sintetizan los compuestos de fórmula general Id descritos en la Tabla VII a continuación, mediante reducción de la función nitro de los compuestos de fórmula Ia con hierro y ácido acético.

TABLA VII

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Sal	Punto de Fusión (°C)
97	H	3-clorofenilo	OMe	NH ₂	0,8HCl	230
98	H	4-clorofenilo	OMe	NH ₂	0,7HCl	230
99	H	4-fluorofenilo	OMe	NH ₂	1HCl, 0,02H ₂ O	214
100	H	3-piridinil	OMe	NH ₂	1HCl, 1,97H ₂ O	248
101	H	4-piridinil	OMe	NH ₂	1HCl, 0,89 H ₂ O	237
102	H	Br	OMe	NH ₂	0,3HCl, 0,15 H ₂ O	204
103	8-CO ₂ Et	H	OMe	NH ₂	1HCl, 0,6 H ₂ O	189
104	7- CO ₂ Et	H	OMe	NH ₂	HCl	220

ES 2 386 643 T3

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Sales	Punto de Fusión (°C)
105	H	NHCOPh-3-OMe	OMe	NH ₂	0,7HCl, 0,15 H ₂ O	199
106	H	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	OMe	NH ₂	1HCl, 0,95H ₂ O	226
107	H	NH-Me	OMe	NH ₂	1.9HCl	210
108	(S)-6-CONHCH(CH ₂ OH)CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	1HCl, 1,2 H ₂ O	179
109	6-NH ₂ SO ₂ CH ₃	H	OMe	NH ₂	0.4HCl	125
110	6-NHCOCH ₃	H	OMe	NH ₂	HCl	228
111	H	-Ph-3-CO ₂ Me	OMe	NH ₂	-	166
112	7- CO ₂ Et	4-metoxipiridin-3-ilo	OMe	NH ₂	-	MH+= 447
113	H	4-fluorofenilo	CO ₂ Me	NH ₂	-	234
114	H	3-fluoro-4-metoxifenilo	OMe	NH ₂	HCl, 0,14 H ₂ O	226
115	7-OBn	H	OMe	NH ₂	1,2HCl, 0,2 H ₂ O	210
116	(S)-7-CONHCH(CH ₂ OH)CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	1.55HCl	209
117	H	3-fluorofenilo	OMe	NH ₂	HCl, 1,25 H ₂ O	228
118	H	4-clorofenilo	CO ₂ Me	NH ₂	-	268
119	8-OBn	H	OMe	NH ₂	1,5HCl, 0,1 H ₂ O	174

Los RMN de los ejemplos 97 a 119 de la TABLA VII se presentan en la TABLA VII' a continuación :

TABLA VII'

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆)
97	3,92 (3H, s); 6,81 (1H, d); 7,22-7,58 (4H, m); 7,99-8,31 (5H, m); 9,73 (1H, d)
98	6,81 (1H, d); 7,20-7,45 (2H, m) ; 7,57-7,61 (2H, m) ; 8,04-8,29 (5H, m) ; 9,73 (1H, d)
99	3,92 (3H, s); 6,86 (1H, d); 7,23-7,42 (4H, m); 8,03-8,27 (5H, m); 9,75 (1H, d)
100	3,92 (3H,s); 6,80 (1H, d); 7,28-7,56 (2H,m); 8,04-8,18 (2H, m); 8,21 (1H, d); 8,44 (1H, d); 8,81 (1H, d); 9,05 (1H, d); 9,41 (1H, s); 9,74 (1H, d)
101	3,91 (3H, s); 6,82 (1H, d); 7,37-7,75 (2H, m); 7,97 (1H, s); 8,16 (1H, d); 8,57-8,62 (3H, m); 8,87 (2H, d); 9,71 (1H, d)
102	3,88 (3H, s); 6,80 (1H, d); 7,25-7,28 (1H, m); 7,38-7,45 (1H, m); 7,76 (1H, d); 7,84 (1H, s); 8,12 (1H, d); 9,67 (1H, d)
103	1,42 (3H, t), 3,88 (3H, s); 4,45 (2H, q); 6,78 (1H, d); 7,25 (1H, t); 7,92 (1H, s); 7,99 (1H, d); 8,14-8,20 (2H, m); 9,82 (1H, d)

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> 6)
104	1,36 (3H, t); 3,86 (3H, s); 4,36 (2H, s); 6,70 (1H, d); 7,45 (1H, d); 7,92 (1H, s); 8,20 (1H, d); 8,57 (1H, s); 9,59 (1H, d)
105	3,86 (3H, s); 3,88 (3H, s); 6,80 (1H, d); 7,18-7,31 (3H, m); 7,44-7,50 (1H, m); 7,65-7,69 (2H, m); 7,81 (1H, d); 7,89 (1H, s); 8,22 (1H, d); 9,71 (1H, d)
106 -	3,24 (3H,s); 3,89 (3H,s); 6,84 (1H,d); 7,18-7,23 (1H,m); 7,30-7,36 (1H, m); 7,89 (1H,d); 7,99 (1H,d); 8,06 (H,s); 9,66 (1H,d)
107	3,29 (3H,s); 4,19 (3H,s); 7,41-7,57 (3H,m); 8,08-8,35 (2H,m); 8,36 (1H,s); 9,98 (1H,d)
108	3,69 (3H,s); 3,84 (2H,m); 3,90 (3H,s); 4,56-4,63 (1H,m); 6,87 (1H,d); 7,73 (1H,d); 7,88 (1H,s); 7,97-8,02 (2H,m); 8,21 (1H,d 10,18 (1H,s)
109	3,09 (3H,s); 3,87 (3H,s); 6,78 (1H,d); 7,22 (1H,d); 7,81 (1H,s 7,92-7,94 (2H,m); 8,21 (1H 9,80 (1H,s)
110	2,13 (3H,s); 3,89 (3H,s); 6,88 (1H,d); 6,91 (1H,d); 7,77 (1H,s); 7,85 (1H,d); 7,95 (1H,s); 8,11 (1H,d); 10,32 (1H,s)
111	(CDCl ₃) 4,00 (3H, s); 4,05 (3H, s); 6,82-7,06 (2H, m); 7,01-7,04 (1H, m); 7,29-7,63 (2h, m); 7,58-8,05 (2H, m); 8,07-9,40 (2H, m); 8,33 (1H, s)
112	1,35-1,39 (3H, t); 3,89 (3H, s); 3,96 (3H, s); 4,38-4,40 (2H, q); 5,93 (2H, m); 6,72-7,06 (2H, m); 7,46-8,29 (2H, m); 8,06 (1H, s); 8,21-9,62 (2H, m); 8,53 (1H, m); 8,76 (1H, m)
113	3,89 (3H, s); 6,89-7,42 (2H, m); 7,21-8,10 (2H, m); 7,35-8,27 (2H, m); 7,35-7,43 (4H, m); 8,39-9,84 (2H, m); 9,49 (1H, s)
114	3,93 (6H, m); 6,82-7,37 (2H, m); 7,21-7,40 (2H,m); 7,78-8,19 (2H, m); 8,15 (1H, m); 8,24-9,75 (2H, m)
115	3,88 (3H, s); 5,02 (2H, m); 5,25 (2H, s); 6,78-9,63 (2H, m); 6,95-8,20 (2H, m); 7,39-7,55 (6H, m); 7,60 (1H, s); 7,96 (1H, s)
116	3,68 (3H, s); 3,83-8,85 (2H, d); 3,88 (3H, s); 4,55-4,62 (1H, m); 5,20-5,41 (2H, m); 6,77-9,65 (2H, m); 7,54-8,24 (2H, m); 8,04 (1H, s); 8,19 (1H, s); 8,56 (1H, s); 8,96-8,99 (1H, d)
117	3,94 (3H, s); 5,35 (2H, m); 6,90-9,76 (2H, m); 7,22-7,28 (2H, m); 7,41-7,60 (2H, m); 7,87-7,88 (2H, m); 7,88-8,34 (2H, m); 8,14-8,19 (2H, m)
118	6,88-8,30 (2H, m); 7,22-7,45 (2H, m); 7,55-8,01 (4H, m); 8,27-8,30 (2H, m); 9,29 (1H, s); 9,73 (1H, m)
119	3,88 (3H, s); 6,76-9,29 (2H, m); 7,03-7,09 (1H, t); 6,80-8,23 (2H, m); 7,82 (1H, s); 7,92 (1H, s)

Ejemplo 120**(4-amino-3-metoxifenil)[1-(3-metoxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]metanona**

5 A 0,441 g (1 mmol) de (3-metoxi-4-nitrofenil)[1-(3-metoxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]metanona obtenido en el ejemplo 34, en 10 ml de metanol, se añaden 0,117 g de Pd/C al 10% y a continuación 0,27 ml (5,47 mmol) de hidrato de hidrazina. Se calienta a 70°C 3 horas. El medio de reacción se filtra sobre talco y se lava el catalizador con metanol. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Le resto se recoge con diclorometano y se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se seca sobre sulfato de sodio. Después de concentrar a presión reducida, el resto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se obtienen 0,354 g de una espuma amarilla. El producto se salifica por adición de ácido clorhídrico 1N en éter etílico. Después de la adición de éter etílico, el precipitado se filtra, se lava con éter etílico y a continuación se seca. Se recoge un sólido amarillo en forma de hidrocloreuro. Punto de fusión : 210°C ; RMN

10

^1H (DMSO- d_6): 3,86 (3H, s); 3,92 (3H, s); 6,88 (1H, d); 6,99 (1H, d); 7,22 (1H, t)-7,40-7,60 (5H, m); 8,14-8,27 (3H, m); 9,75 (1H, d)

Ejemplos 121 a 148

- 5 Procediendo según la preparación descrita en el ejemplo 120, se sintetizan los compuestos de fórmula general Id descritos en la Tabla VIII a continuación, mediante reducción de la función nitro de los compuestos de fórmula Ia con hidrato de hidrazina en presencia de Pd/C al 10% como catalizador.

TABLA VIII

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Sales	Punto de Fusión (°C) o M.S.
121	H	2-metoxifenilo	OMe	NH ₂	1HCl, 0,4H ₂ O	211
122	H	fenilo	OMe	NH ₂	1,4HCl, 0,4 H ₂ O	195
123	H	2-(5-carboxitienilo)	OMe	NH ₂	Na	275
124	H	3-furilo	OMe	NH ₂	1HCl, 0,5 H ₂ O	187
125	H	3-tienilo	OMe	NH ₂	1HCl, 1,1 H ₂ O	200
126	H	2-tienil	OMe	NH ₂	1.65HCl	221
127	H	3-carboxiyfenilo	OMe	NH ₂	1Na, 2,5 H ₂ O	239
128	H	3-piridinil	CO ₂ Me	NH ₂	-	234
129	H	2-tienil	CO ₂ Me	NH ₂	-	143
130	H	3-metoxifenilo	CO ₂ Me	NH ₂	-	179
131 *	H	3-tienilo	CO ₂ H	NH ₂	1,8Na, 2,6H ₂ O	284
132	H	2-metoxifenilo	CO ₂ Me	NH ₂	-	MH+= 402
133	H	H	OMe	NH ₂	HCl, 0,2 H ₂ O	218
134	H	4-metoxipiridin-3-ilo	OMe	NH ₂	HCl, 0,66 H ₂ O	205
135	8-CONMe ₂	H	OMe	NH ₂	HCl, 1,7 H ₂ O	125
136	H	3-furilo	CO ₂ Me	NH ₂	-	MH+= 362
137	7-CONHMe	H	OMe	NH ₂	HCl	249
138	7-CONH ₂	H	OMe	NH ₂	HCl	252
139	7-CONMe ₂	H	OMe	NH ₂	HCl	Desc.360
140	7-CONHMe	3-carboxiyfenilo	OMe	NH ₂	Na	Desc.360
141	7- CO ₂ Et	3-metoxifenilo	OMe	NH ₂	-	MH+= 432
142	H	4-carboxifenilo	OMe	NH ₂	HCl	257

ES 2 386 643 T3

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Sales	Punto de Fusión (°C) o M.S.
143	H	4-metoxipiridin-3-ilo	CO ₂ Me	NH ₂	-	204
144	8-Me	H	OMe	NH ₂	HCl	221
145	7-OH	H	OMe	NH ₂	HCl	238
146	8-CONHMe	H	OMe	NH ₂	HCl, 1,1 H ₂ O	243
147	8-OH	H	OMe	NH ₂	1HCl, 1,35H ₂ O	254
148	7-Me	H	OMe	NH ₂	HCl	235
*éster metílico en R ₃ saponificado durante la hidrogenación						

Los RMN de los ejemplos 121 a 148 de la TABLA VIII se presentan en la TABLA VIII' a continuación :

TABLA VIII'

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) o M.S.
121	3,85 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,88 (1H, d), 7,09-7,44 (5H, m), 7,66 (1H, d), 7,77 (1H, d), 8,11 (1H, s), 8,15 (1H, d), 9,72 (1H, d)
122	3,93 (3H, s), 6,85 (1H, d), 7,23-7,58 (5H, m), 8,03 (2H, d), 8,16-8,30 (3H, m), 9,75 (1H, d)
123	3,94 (3H,s); 6,84 (1H, d); 7,25-7,53 (2H,m); 7,75-7,80 (2H, m); 8,07 (1H, d); 8,21 (1H, s); 8,33 (1H, d); 9,72 (1H, d)
124	3,93 (3H,s); 6,88 (1H, d), 7,12 (2H, m); 7,22-7,39 (2H, m); 7,85 (1H, s); 8,14-8,22 (3H, m); 8,44 (1H, s); 9,74 (1H, d)
125	3,92 (3H, s); 6,81 (1H, d); 7,22-7,41 (2H, m); 7,72-7,81 (2H, m); 8,09 (1H, m); 8,17 (2H, m); 8,30 (1H, d); 9,75 (1H, d)
126	6,80 (1H,d) ; 7,22-7,44 (3H, m) ; 7,60 (1H, d) ; 7,72 (1H, d) ; 8,06 (1H, m) ; 8,28-8,33 (2H, m) ; 9,74 (1H, d)
127	3,94 (3H, s), 6,75 (1H, d); 7,20-7,47 (3H, m); 7,87-7,95 (2H, m); 8,16-8,22 (2H, m); 8,27 (1H, s); 8,58 (1H, s); 9,75 (1H, d)
128	3,90 (3H, s); 6,92 (1H, d); 7,26-7,46 (4H, m); 7,46-7,59 (1H, m); 8,33-8,58 (3H, m); 8,60 (1H, d); 9,29 (1H, s); 9,51 (1H, s); 9,76 (1H, d)
129	3,89 (3H, s); 6,81-7,60 (6H, m); 8,20-8,43 (2H, m); 9,13 (1H, s); 9,75 (1H, m)
130	3,87 (3H, s); 3,89 (3H, s); 6,91-6,94 (2H, m); 7,24-7,62 (5H, m); 8,27-8,40 (2H, d); 9,55 (1H, d); 9,77 (1H, d)
131	6,59 (1H, d), 7,12-7,35 (2H, m), 7,70-7,73 (1H, m), 7,82 (1H, d), 8,06 (1H, d), 8,24-8,32 (2H, m), 9,09 (1H, s), 9,69 (1H, d)
132	MH+= 402
133	3,90 (3H, s); 6,93 (1H, d); 7,16-7,21 (1H, m); 7,29-7,35 (1H, m); 7,84 (1H, s); 7,96 (1H, d); 7,98 (1H, s); 8,18 (1H, d); 9,68 (1H, d)
134	3,93 (3H, s); 3,95 (3H, s); 7,03 (1H, d); 7,22-7,45 (4H, m); 8,13-8,35 (4H, m); 8,80 (1H, s); 9,76 (1H, d)

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> 6) o M.S.
135	3,91 (3H, s); 6,89 (1H, d); 7,21 (1H, t); 7,32 (1H, d); 7,70 (1H, s); 7,95 (1H, s); 8,18 (1H, d); 9,66 (1H, d)
136	3,89 (3H, s); 7,12-7,64 (5H, m); 7,86-7,89 (1H, m); 8,15-8,25 (1H, m); 8,43-8,46 (1H, m); 9,39 (1H, s); 9,75 (1H, d)
137	2,84 (3H, d); 5,96 (2H, m); 6,79-7,53 (2H, m); 7,96 (1H, s); 8,00 (1H, s); 8,19-9,63 (2H, m); 8,41 (1H, s); 8,76 (1H, m)
138	5,80 (2H, m); 6,73-7,54 (2H, m); 7,64 (1H, m); 7,96 (1H, s); 7,64 (1H, s); 8,20-9,26 (2H, m); 8,45 (1H, s)
139	3,88 (3H, s); 5,51 (2H, m); 6,76-7,17 (2H, m); 7,90 (1H, s); 7,94 (1H, s); 8,02 (1H, s); 8,19-p,64 (2H, m)
140	2,86 (3H, d); 3,94 (3H, s); 5,89 (2H, s); 6,74-7,47 (2H, m); 7,52-8,20 (2H, m); 7,90-7,99 (1H, m); 8,27 (1H, s); 8,58-9,71 (2H, m); 8,91 (1H, m)
141	CDCl ₃ : 1,27-1,50 (3H, t); 3,95 (3H, s); 4,02 (3H, s); 4,44-4,52 (2H, q); 6,79-7,62 (2H, m); 6,99-7,52 (2H, m); 7,29-7,53 (2H, m); 8,23 (1H, s); 8,40-9,80 (2H, m); 8,78 (1H, s)
142	3,94 (3H, s); 6,88-8,20 (2H, m); 7,26-7,48 (2H, m); 8,08-8,20 (5H, m); 8,34-9,77 (2H, m)
143	CDCl ₃ : 3,98 (3H, s); 4,05 (3H, s); 6,30 (2H, m); 6,75-6,95 (2H, m); 7,05-7,29 (2H, m); 7,99-9,92 (2H, m); 8,26-8,64 (2H, m); 8,79 (1H, s); 9,51 (1H, s)
144	2,59 (3H, s); 3,89 (3H, s); 6,83-8,20 (2H, m); 7,06-9,55 (2H, m); 7,10 (1H, m); 7,86 (1H, s); 7,95 (1H, s)
145	3,88 (3H, s); 6,82-6,88 (2H, m); 7,05 (1H, m); 7,51 (1H, s); 7,95 (1H, s); 8,12-9,65 (2H, m)
146	2,86-2,87 (3H, d); 3,89 (3H, s); 5,23-5,25 (2H, m); 6,83-9,75 (2H, m); 7,20-7,26 (1H, t); 7,67-8,21 (2H, m); 7,93 (1H, s); 8,10 (1H, s); 8,74-8,75 (1H, m)
147	3,91 (3H, m); 6,42 (2H, m); 6,43-8,18 (2H, m); 6,98-7,07 (2H, m); 7,85 (1H, s); 7,96 (1H, s); 9,24-9,27 (1H, m)
148	2,41 (3H, s); 3,89 (3H, s); 6,00 (2H, m); 6,82-8,21 (2H, m); 7,02-9,62 (2H, m); 7,69-7,71 (2H, m); 7,96 (1H, m)

Ejemplo 149**3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida**

A 0,5 g (1,7 mmol) de 3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitrilo obtenido en el ejemplo 85 en 50 ml de etanol, en atmósfera de nitrógeno, se añaden 4,4 ml (26,4 mmol) de una disolución acuosa de sosa 6N. Después de 2 horas de calentamiento de reflujo, el medio de reacción se concentra a presión reducida. El resto obtenido se lava con agua, acetona, éter etílico y se seca a continuación. Se recogen 0,447 g de un sólido amarillo. El producto se salifica por adición de una disolución de ácido clorhídrico 1N en éter etílico. Se obtienen 0,310 g de un sólido amarillo. Punto de fusión : 241°C ; RMN ¹H (DMSO-*d*6): 3,89 (3H, s) ; 6,74 (1H, d); 7,24-7,27 (1H, m); 7,45-7,49 (1H, m); 7,88 (1H, s); 8,33 (1H, d); 8,42 (1H, d); 9,65 (1H, d)

Ejemplo 150**3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de metilo**

A 20 ml de una disolución de metanol saturada de ácido clorhídrico a una temperatura de 5°C se añaden 0,61 g (2,09 mmol) de 3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitrilo obtenido en el ejemplo 85, a continuación se deja que vuelva a temperatura ambiente y se agita 17 horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge en 14 ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N, a continuación se calienta a 70°C durante 5h. El medio de reacción se basicifica con bicarbonato de sodio y se extrae con una mezcla de acetato de etilo y de tetrahidrofurano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se

concentra a presión reducida. El resto obtenido se recoge con diclorometano, a continuación se filtra sobre un lecho de gel de sílice que se eluye con diclorometano-metanol (99,8-0,2). Se recogen 0,3 g de una espuma amarilla. Punto de fusión : 63°C ; RMN ¹H (DMSO-*d*6): 3,87 (3H, s) ; 3,92 (3H, s); 6,73 (1H, d); 7,27-7,32 (1H, m); 7,57-7,62 (1H, m); 7,91 (1H, s); 8,14 (1H, d); 8,30 (1H, d); 9,62 (1H, d)

5 **Ejemplo 151**

Ácido 2-amino-5-[[1-(3-metoxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]benzoico

10 A 0,650 g (1,62 mmol) de 2-amino-5-[[1-(3-metoxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]benzoato de metilo obtenido en el ejemplo 130, en disolución en 30ml de dioxano se añaden 4,05 ml (8,1 mmol) de una disolución acuosa de sosa 2N. Se calienta el medio de reacción a 60°C durante 2 horas, luego se deja que vuelva a temperatura ambiente. Se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice que se eluye con una mezcla de diclorometano-metanol (99-1). Los 167 mg de sólido naranja obtenido se salifican en forma de sal de sodio 0,98 H₂O. Punto de fusión : 257°C ; RMN ¹H (DMSO-*d*6): 3,89 (3H, s); 6,64 (1H, d); 6,95 (1H, d); 7,14-7,40 (3H, m); 7,44-7,60 (2H, m); 8,22 (1H, d); 8,32 (1H, d); 9,12 (1H, s); 9,69 (1H, d)

Ejemplos 152 a 161

Procediendo según la preparación descrita en el ejemplo 151, se sintetizan los compuestos de fórmula general Ie descritos en la tabla IX a continuación, por saponificación de la función éster presente sobre los sustituyentes R₂ o R₃ de los compuestos de fórmula Ib

20 TABLA IX

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Sal	Punto de Fusión (°C) o M.S.
152	H	2-metoxifenilo	CO ₂ H	NH ₂	Na, 1,15H ₂ O	297
153	H	2-tienil	CO ₂ H	NH ₂	Na, 0,8 H ₂ O	265
154	H	3-piridinil	CO ₂ H	NH ₂	Na, 2,5H ₂ O	300
155	H	4-metoxifenilo	CO ₂ H	NHCOPh	-	MH+= 492
156	H	H	CO ₂ H	NH ₂	Na, 0,55 H ₂ O	366
157	H	3-furilo	CO ₂ H	NH ₂	Na, 1,14H ₂ O	296
158	H	4-fluorofenilo	CO ₂ H	NH ₂	Na, 2,4 H ₂ O	305
159	H	4-metoxipiridin-3-ilo	CO ₂ H	NH ₂	Na, 1,47 H ₂ O	292
160	H	4-clorofenilo	CO ₂ H	NH ₂	Na, 1,47 H ₂ O	338
161	6-NHMe	H	CO ₂ H	NH ₂	Na, 1,2H ₂ O	270

Los RMN de los ejemplos 152 a 161 de la TABLA IX se presentan en la TABLA IX' a continuación :

TABLA IX'

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆)
152	3,85 (3H, s); 6,65 (1H, d); 7,10-7,25 (4H, m); 7,3 (1H,t); 7,65-7,75 (2H, m); 8,30 (1H, d); 8,92 (1H, s); 9,63 (1H, d)
153	6,76 (1H, d); 7,09-7,35 (3, m); 7,45 (1H, d); 7,66 (1H, d); 8,16 (1H, d); 8,43 (1H, d); 9,13 (1H, s); 9,72 (1H, d)
154	6,79 (1H, d); 7,23-7,56 (2H, m) ; 7,56-7,58 (1H, m) ; 8,31-8,42 (3H, m) ; 8,58-8,60 (1H, m) ; 9,23-9,26 (2H, m) ; 9,73 (1H, d)
155	3,85 (3H, s); 7,12 (2H, d); 7,15-7,30 (1H, m); 7,43-7,49 (1H, m); 7,60-7,65 (3H, m); 8,00 (2H, d); 8,11 (2H, d); 8,28 (1H, d); 8,62 (1H, d); 8,87 (1H, d); 9,26 (1H, s); 9,82 (1H, d)
156	6,59 (1H, d); 7,08-7,10 (1H, m); 7,11-7,25 (1H, m); 7,76 (1H, s); 7,88 (1H, d); 8,24 (1H, d); 8,97 (1H, s); 9,63 (1H, d)
157	6,68 (1H, d); 7,13-7,37 (3H, m); 7,85 (1H, s); 8,17 (1H, d); 8,36 (1H, d); 8,41 (1H, s); 9,19 (1H, s); 9,77 (1H, d)
158	6,60-7,39 (2H, m); 7,16-7,39 (2H, m); 7,36 (1H, m); 8,03-8,33 (2H, m); 8,06 (1H, m); 8,19-9,69 (2H, m), 9,01 (1H, s)
159	3,95 (3H, s); 6,60-7,01 (2H, m); 7,16-7,34 (2H, m); 8,20-8,35 (2H, m), 8,20-9,70 (2H, m); 8,81 (1H, s); 9,08 (1H, s)
160	6,61-8,04 (2H, m); 7,17-7,56 (2H, m); 7,56-8,01 (4H, m); 8,32-8,33 (1H, m); 9,04 (1H, s); 9,66-9,69 (1H, m)
161	2,74 (3H,d); 6,58 (1H,d); 6,90 (1H,d); 7,61 (1H,s); 7,67 (1H,d); 8,24 (1H,d); 8,98 (1H,d)

Ejemplo 162**Ácido 2-amino-5-[[1-(4-metoxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]benzoico**

5 A 0,259 g (0,5 mmol) de ácido 2-benzoilamino-5-[[1-(4-metoxifenil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]benzoico obtenido en el ejemplo 155, en disolución en 25 ml de dioxano, se añaden 1,2 g de sosa en pastillas. Se calienta a reflujo durante 48 horas. Se deja volver el medio de reacción a temperatura ambiente. El medio se recoge con dioxano, a continuación se acidifica con hidrogenosulfato de potasio. El precipitado formado se filtra y luego se aclara con agua y se seca. Se recogen 0,162 g de un sólido amarillo que se salifica en forma de sal de sodio, 1,15 H₂O. Punto de fusión : 296°C; RMN-¹H (DMSO-d₆): 3,85 (3H, s); 6,63 (1H, d); 7,09-7,17 (3H, m); 7,28-7,35 (1H, m); 10 7,96 (2H, d); 8,17 (1H, d); 8,34 (1H, d); 9,04 (1H, s); 9,69 (1H, d)

Ejemplo 163**Ácido 3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico**

15 A 0,272 g (0,84 mmol) de 3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de metilo obtenido en el ejemplo 150, en 12 ml de una mezcla (1/1) de dioxano y de metanol, se añaden 1,67 ml (1,67 mmol) de una disolución acuosa de sosa 1N. Después de 2 horas de calentamiento a reflujo, el medio de reacción se concentra a presión reducida. El resto se recoge en agua, a continuación se acidifica con 0,239 g (1,7 mmol) de hidrogenosulfato de potasio. El precipitado formado se filtra, se lava con agua, éter etílico y se seca. Se recogen 0,22 g de un sólido naranja que se salifica en forma de sal de sodio, 2,55 H₂O. Punto de fusión : 226°C ; RMN-¹H (DMSO-d₆): 3,86 (3H, s); 6,71 (1H, d); 7,06-7,11 (1H, m); 7,24-7,30 (1H, m); 7,89 (1H, s); 8,34 (1H, d); 8,59 (1H, d); 9,63 (1H, d)

Ejemplo 164**Ácido 3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico**

20 A 300 mg (0,92 mmol) de 3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo obtenido en el ejemplo 83, en 15 ml de una mezcla (5/5/5) de dioxano, diclorometano y de metanol, se añaden 1,51 ml (1,51 mmol)

- de una disolución acuosa de sosa 1N. El medio de reacción se agita una noche a temperatura ambiente y a continuación se concentra a presión reducida. El resto se disuelve en agua, se lava con acetato de etilo y a continuación se acidifica la fase acuosa con 1,5 ml de ácido clorhídrico 1N. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y luego se seca. Se recogen 346 mg de un sólido amarillo que se salifica en forma de sal de sodio, 0,7 H₂O. Punto de fusión : 306°C ; RMN ¹H (DMSO-*d*6): 3,87 (3H, s); 6,72 (1H, d); 7,70-7,78 (3H, m); 7,96 (1H, s); 8,18 (1H, d); 10,09 (1H, s)

Ejemplos 165 a 181

Procediendo según la preparación descrita en el ejemplo 164, se sintetizan los compuestos de fórmula general Id descritos en la tabla X a continuación por saponificación de la función éster presente sobre el sustituyente R.

10 TABLA X

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Sal	Punto de Fusión (°C)
165	8-CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na	259
166	7-CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	1,2HCl 0,95 H ₂ O	268
167	7-CO ₂ H	3-OMe-Ph	OMe	NH ₂	Na, 2.7 H ₂ O	307
168	7-CO ₂ H	4-metoxi piridin-3-ilo	OMe	NH ₂	Na	295
169	7-CONHCH ₂ CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 1,9H ₂ O	287
170	7-OCH ₂ CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 095 H ₂ O	302
171	(R)-7-CONHCH(CH ₃)CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 1,5H ₂ O	77
172	(S)-7-CONHCH(CH ₃)CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 2.7 H ₂ O	261
173	8-OCH ₂ CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 2 H ₂ O	313
174	7-CO ₂ H	H	OMe	NHSO ₂ Me	Na, 2 H ₂ O	321
175	8-O(CH ₂) ₃ -CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 1,6 H ₂ O	199
176	(S)-7-CONHCH(CH ₂ OH)CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 2,2 H ₂ O	244
177	6-CONHCH ₂ CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 1,5H ₂ O	202
178	(S)-6-CONHCH(Bn)CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 1,2H ₂ O	268
179	6-CONHCH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 2,5H ₂ O	271
180	(S)-6-CONHCH(Me)CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 2,35 H ₂ O	221
181	(S)-6-CONHCH(CH ₂ OH)CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 1 H ₂ O	244

Los RMN de los ejemplos 165 a 181 de la TABLA X se presentan en la tabla X' a continuación :

TABLA X'

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆)
165	3,88 (3H, s); 6,70 (1H, d); 7,12 (1H, t); 7,65 (1H, d); 7,91 (1H, s); 8,20 (1H, d); 8,33 (1H, s); 9,70 (1H, d)
166	3,87 (3H, s); 6,72 (1H, d); 7,46 (1H, d); 7,93-8,06 (2H, m); 8,21 (1H, d); 8,53 (1H, s); 9,60 (1H, d)
167	3,87 (3H, s); 3,92 (3H, s); 5,79 (2H, m); 6,74-7,54 (2H, m); 6,98-7,65 (2H, m); 7,47-7,62 (2H, m); 8,14-9,66 (2H, m); 8,24 (1H, s); 8,51 (1H, s)
168	3,90 (3H, s); 3,95 (3H, s); 5,77 (2H, m); 6,72-7,05 (2H, m); 7,60-8,21 (2H, m); 8,13 (1H, s); 8,24-9,61 (2H, m); 8,41 (1H, s); 8,74 (1H, s)
169	3,52-3,54 (2H, d); 3,88 (3H, s); 5,84 (2H, m); 6,71-9,62 (2H, m); 7,45-8,24 (2H, m); 7,96-7,97 (2H, m); 8,12-8,16 (1H, t); 8,41 (1H, s)
170	3,85 (3H, s); 4,20 (2H, s); 5,62-5,64 (2H, s); 6,67-9,59 (2H, m); 6,82-8,18 (2H, m); 6,93 (1H, m); 7,49 (1H, s); 7,95 (1H, s)
171	1,42-1,44 (3H, d); 3,87 (3H, s); 4,40-4,50 (1H, m); 5,85 (2H, s); 6,70-9,63 (2H, m); 7,50-8,23 (2H, m); 7,96 (1H, s); 8,02 (1H, s); 8,48 (1H, s); 8,91-8,94 (1H, d)
172	1,17-1,21 (3H, d); 3,87-4,04 (4H, m); 5,72 (2H, s); 6,62-9,60 (2H, m); 7,42-8,29 (2H, m); 7,95-7,97 (2H, m); 8,38-8,42 (1H, d); 8,84 (1H, s)
173	3,87 (3H, s); 4,36 (2H, s); 5,76 (2H, s); 6,40-5,1H, m); 6,69-8,26 (2H, m); 6,96-7,02 (1H, t); 7,77 (1H, s); 7,92 (1H, m); 9,22 (1H, m)
174	3,07 (3H, s); 3,92 (3H, s); 7,44-9,65 (2H, m); 7,65-8,13 (2H, m); 7,93 (1H, s); 8,09 (1H, m); 8,31 (1H, m)
175	1,94-1,98 (2H, m); 2,02-2,08 (2H, m); 3,85 (3H, s); 4,21-4,23 (2H, m); 5,76-5,78 (2H, m); 6,87-8,21 (2H, m); 6,74 (1H, m); 6,99-7,02 (1H, t); 7,74 (1H, s); 7,89 (1H, s); 8,21 (1H, m); 9,23 (1H, m)
176	3,44-3,51 (2H, m); 3,60-3,72 (2H, m); 3,87 (3H, s); 3,97-4, (2H, m); 5,84 (2H, s); 5,90-5,92 (1H, m); 6,70-9,63 (2H, m); 7,45-8,23 (2H, m); 7,96-7,98 (2H, m); 8,19-8,20 (1H, m)
177	3,56 (2H, d); 3,88 (3H, s); 6,73 (1H, d); 7,60 (1H, d); 7,83 (1H, s); 7,92-7,96 (2H, m); 8,24 (1H, d); 10,10 (1H, s)
178	3,04-3,27 (2H, m); 3,86 (3H, s); 4,19-4,22 (1H, m); 6,71 (1H, d); 7,10-7,19 (5H, m); 7,44 (1H, d); 7,81 (1H, s); 7,89-7,94 (4H, m); 8,24 (1H, d); 10,05 (1H, s)
179	2,18 (2H, t); 3,42 (2H, m); 3,79 (3H, s); 6,71 (1H, d); 7,56 (1H, d); 7,83 (1H, s); 7,93-7,95 (2H, m); 8,23 (1H, d); 10,10 (1H, s)
180	3,52-3,59 (1H, m); 3,68-3,74 (1H, m); 3,87 (3H, s); 4,04-4,11 (1H, m); 6,72 (1H, d); 7,60 (1H, d); 7,84 (1H, s); 7,93-7,97 (2H, m); 10,12 (1H, s)
181	1,31 (3H, d); 3,87 (3H, s); 3,92 (1H, q); 6,71 (1H, d); 7,54 (1H, d); 7,74 (1H, s); 7,92-7,95 (2H, m); 8,24 (1H, d); 10,10 (1H, s)

Ejemplo 182**Ácido 3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico**

5 A 530 mg (1,49 mmol) de 3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo obtenido en el ejemplo 4, en una mezcla de 20 ml de dioxano y de 10 ml de metanol, se añaden 1,64 ml (1,64 mmol) de una disolución acuosa de sosa 1N. El medio de reacción se calienta a 60°C durante 3 horas y se concentra a presión reducida. El resto se recoge con agua y la fase acuosa obtenida se lava con diclorometano y a continuación se

neutraliza añadiendo 1,64 ml de ácido clorhídrico 1N. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y luego se seca. Se recogen 405 mg de un sólido amarillo. Punto de fusión : 313°C ; RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 4,01 (3H, s) ; 7,78 (1H, d); 7,98 (1H, s); 8,06-8,10 (3H, m); 8,15 (1H, s); 10,28 (1H, s)

Ejemplos 183 a 184

- 5 Procediendo según la preparación descrita en el ejemplo 182, se sintetizan los compuestos de fórmula general It descritos en la tabla XI a continuación por saponificación de la función éster presente sobre el sustituyente R.

TABLA XI

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Sal	Punto de Fusión (°C)
183	8-CO ₂ H	H	OMe	NO ₂	Na	332
184	7-CO ₂ H	H	OMe	NO ₂	-	>350

Los RMN de los ejemplos 183 a 184 de la TABLA IX se presentan en la TABLA XI' a continuación :

TABLA XI'

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆)
183	4,00 (3H, s); 7,32 (1H, t); 7,82 (1H, d); 8,03-8,08 (3H, m); 8,47 (1H, s); 9,75 (1H, d)
184	4.02 (3H,s); 7.75 (1H,m); 7.78 (1H,s); 7.96 (2H,m); 8.1 (1H,s); 8.30 (1H,m); 9.67 (1H,m)

10 **Ejemplo 185**

(4-amino-3-metoxifenil)(8-metoxiimidazo[1,5-a]piridin-3-il)metanona

- 15 A 0,22 g (0,76 mmol) de (4-amino-3-metoxifenil)(8-hidroxiimidazo[1,5-a]piridin-3-il)metanona obtenido en el ejemplo 147, en 5 ml de DMF se añaden 0,79 g (2,43mmol) de carbonato de cesio, a continuación 0,05 ml (0,84mmol) de yoduro de metilo. El medio de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después de añadir una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, el medio de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en una columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se recogen 0,2 g de un sólido amarillo anaranjado. Punto de fusión : 229°C ; RMN ¹H (CDCl₃) : 3,86 (3H, s); 4,01 (3H, s); 5,80 (2H, m); 6,69 (1H, m); 6,69-6,72 (1H, m); 7,03-7,09 (1H, t); 7,78 (1H, s); 7,92 (1H, s); 8,24 (1H, m); 9,25-9,28 (1H, m)

20 **Ejemplos 186 a 189**

Procediendo según la preparación descrita en el ejemplo 185, se sintetizan los compuestos de fórmula general Iz' descritos en la tabla XII a continuación por O-alkilación de los compuestos de fórmula general Iz en presencia de un carbonato alcalino y del halogenuro correspondiente:

TABLA XII

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Sal	Punto de Fusión (°C)
186	7-OCH ₂ CO ₂ Et	H	OMe	NH ₂	HCl	187
187	8-OCH ₂ CO ₂	H	OMe	NH ₂	HCl	216
188	8-O(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H	OMe	NH ₂	0,9HCl	174
189	8-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	H	OMe	NH ₂	2HCl, 3,25H ₂ O	142

- 25 Los RMN de los ejemplos 186 a 189 de la TABLA XII se presentan en la TABLA XII' a continuación :

TABLA XII'

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> 6)
186	1,31-1,36 (3H, t); 4,28-4,35 (2H, q); 4,49 (2H, s); 6,74-9,69 (4H, m); 7,50 (2H, m); 7,94 (1H, s); 8,21 (1H, m)
187	1,21-1,27 (3H, t); 3,89 (3H, s); 4,17-4,26 (2H, q); 5,08-5,11 (2H, m); 6,69-8,22 (2H, m); 6,86-6,89 (1H, m); 7,03-7,09 (1H, t); 7,21 (2H, m); 7,82 (1H, s); 7,93 (1H, m); 9,28 (1H, m)
188	1,10-1,22 (3H, t); 2,05-2,16 (2H, m); 2,53-2,59 (2H, m); 3,89 (3H, s); 4,05-4,13 (2H, q); 4,24-4,29 (2H, t); 5,44 (2H, m); 6,72-8,21 (2H, m); 6,85-6,88 (1H, m); 7,04-7,10 (1H, t); 7,79 (1H, s); 7,92 (1H, m); 9,25-9,28 (1H, m)
189	2,85-2,91 (6H, d); 3,63-3,64 (2H, m); 3,89 (3H, s); 4,47 (2H, m); 4,61-4,76 (2H, m); 6,79-8,20 (2H, m); 6,84-6,88 (1H, m); 7,08-7,14 (1H, t); 7,95 (1H, m); 8,05 (1H, s); 9,29-9,32 (1H, m)

Ejemplo 190**3-(3-{3-metoxi-4-[(propilsulfonyl)aminobenzoil]imidazo[1,5-a]pirid-1-il]benzoato de metilo**

- 5 A 0,5g (1,24 mmol) de 3-[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoato de metilo obtenido en el ejemplo 111 en 6 ml de piridina se añaden 0,17 ml (1,5mmol) de cloruro de 1-propanosulfonilo. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en diclorometano. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en una columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se obtienen 0,34 g de un aceite amarillo. MS⁺ : 508; RMN-¹H (DMSO-*d*6): 0,96-1,01 (3H, t); 1,74-1,81 (2H, m); 3,16-3,19 (2H, m); 3,92 (3H, s); 4,00 (3H, s); 7,33-7,73 (2H, m); 7,38-7,51 (1H, m); 7,53-7,96 (2H, m); 8,03-8,30 (2H, m); 8,33-9,85 (2H, m); 8,38 (1H, s); 8,63 (1H, s); 9,25 (1H, m)

Ejemplos 191 a 194

Procediendo según la preparación descrita en el ejemplo 190, se sintetizan los compuestos de fórmula general Ig descritos en la tabla XIII a continuación por sulfonylación o acilación de los compuestos de fórmula general Id:

15 TABLA XIII

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de Fusión (°C)
191	H	fenil-3-CO ₂ Et	OMe	NHCOCH ₂ CH ₃	MH ⁺ = 458
192	H	H	OMe	NHSO ₂ Me	78
193	7- CO ₂ Et	H	OMe	NHSO ₂ Me	187
194	H	Br	OMe	NHSO ₂ Me	206

Los RMN de los ejemplos 191 a 194 de la TABLA XIII se presentan en la TABLA XIII' a continuación :

TABLA XIII'

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> 6)
191	(CDC13) : 1,24-1,29 (3H, t); 2,43-2,50 (2H, m); 3,91 (3H, s); 3,96 (3H, s); 6,28-7,18 (2H, m); 7,40-7,46 (1H, m); 7,88-8,02 (4H, m); 8,20-9,75 (2H, m); 8,32 (1H, s); 8,45-8,55 (2H, m)
192	3,12 (3H, s); 3,94 (3H, s); 7,4-7,42 (2H, m); 7,48-8,03 (2H, m); 7,90 (1H, s); 8,00-8,03 (2H, m); 8,14-9,73 (2H, m)
193	1,35-1,40 (3H, t); 3,12 (3H, s); 3,93 (3H, s); 4,35-4,43 (2H, q); 7,49-8,15 (2H, m); 7,56-9,66 (2H, m); 8,02 (1H, s); 8,10 (1H, s); 8,64 (1H, s); 9,26 (1H, s)

Ej.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆)
194	3,12 (3H, s); 7,34-7,56 (2H, m); 7,53-7,56 (1H, m); 7,84-7,85 (1H, m); 7,88 (1H, s); 7,91-7,92 (1H, m); 9,26 (1H, s); 9,72-9,73 (1H, m)

Ejemplo 195**Ácido 3-{3-[3-metoxi-4-[(propilsulfonyl)amino]benzoyl]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico**

A 0,34g (0,7mmol) de 3-{3-[3-metoxi-4-[(propilsulfonyl)amino]benzoyl]imidazo [1,5-a]piridin-1-il}benzoato de metilo obtenido en el ejemplo 190 en 20 ml de metanol se añaden 1,4 ml de una disolución acuosa 1N de sosa. El medio de reacción se calienta a 70°C durante 3 horas y se concentra a presión reducida. El resto se recoge con agua y la fase acuosa obtenida se lava con diclorometano, se neutraliza añadiendo 1,4 ml de ácido clorhídrico 1N y a continuación se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Se recogen 0,19 g de un sólido amarillo que se salifica en forma de sal de sodio, 2,1 H₂O. Punto de fusión : 145°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 0,96-1,01 (3H, t); 1,71-1,83 (2H, m); 3,16-3,19 (2H, m); 4,00 (3H, s); 7,33-7,70 (2H, m); 7,36-7,38 (1H, m); 7,52-7,97 (2H, m); 8,04-8,07 (2H, m); 8,27-9,85 (2H, m); 8,44 (1H, s); 8,64 (1H, s); 9,25 (1H, m)

Ejemplo 196**Ácido 3-{3-[3-metoxi-4-[propionilamino]benzoyl]imidazo[1,5-a]piridin-1-il} benzoico**

Este compuesto se obtiene procediendo según la preparación descrita en el ejemplo 195 por saponificación de 3-{3-[3-metoxi-4-[propionilamino]benzoyl]imidazo[1,5-a]piridin-1-il} benzoato de metilo obtenido en el ejemplo 191 con la sosa 1N. Se recoge de un sólido amarillo que se salifica en forma de sal de sodio, 2,4 H₂O. Punto de fusión : 145°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 1,08-1,24 (3H, t); 2,46-2,51 (2H, m); 4,03 (3H, s); 7,30-7,55 (3H, m); 7,88-8,38 (6H, m); 8,43 (1H, m); 8,60 (1H, m); 9,40 (1H, m); 9,45 (1H, m); 9,95 (1H, m)

Ejemplo 197**20 Estudio de la unión ¹²⁵I - b-FGF al Receptor purificado FGF R α IIIc por análisis de centelleo por proximidad**

Placas NBS (placa sólida blanca NBS, pocillo 96, CORNING 3600) se revisten con 100 µl de gelatina al 0,1 % por pocillo, 2 horas a 37°C. Al término de la incubación, se elimina el revestimiento, se enjuagan y se secan bien las placas. Se distribuyen 100 µl de tampón de Binding (Tampón Bis Tris 40 mM pH 7,0) en las placas.

25 Las diluciones de los compuestos de la invención se reparten en los pocillos a razón de 10 µl / pocillo. Se distribuyen a continuación 10 µl / pocillo de b-FGF (AMERSHAM ARM 35050) y 10 µl / pocillo de FGF R III c (R&D Systems 658 FR). Se añaden después 10 µl / pocillo de ¹²⁵I - bFGF (Dupont NEN NEX 268 - Actividad específica > 70 µCi) y 50 µl / pocillo de bolas SPA (AMERSHAM RPQN 00019). Se agita algunos segundos la placa y se incuba 60 minutos a 37°C y al abrigo de la luz.

30 Al término de la incubación, la placa se lee en un contador de radioactividad MIBROBETA TRILUX (: WALLAC – PERKINELMER)

Los compuestos de la invención han mostrado una actividad específica comprendida entre 10⁻⁷M y 10⁻⁹M.

Ejemplo 198**Efectos de los compuestos de la fórmula I sobre la proliferación de HUVEC frente a 30 ng/ml de b-FGF ó 10 ng/ml de a-FGF**

35 Revestir las placas de 24 pocillos (FALCON PRIMARIA) con 200 µl de una disolución de fibronectina (50 µg / ml preparada en PBS) / pocillo.

Sembrar a razón de 30000 células / ml / pocillo en un medio RPMI 1640 +10 % SVF + 1 % Glutamina + mezcla Heparina-ECGF (HE).

Incubar a 37 °C, 5 % CO₂ el tiempo que las células se adhieren.

40 Disolver los productos y preparar disoluciones en el DMSO / medio de reacción que tiene una concentración final de 1 µM final a 10⁻⁷M.

Después de la adhesión de las células durante 6 horas a 37 °C en presencia de 5% CO₂, el medio se reemplaza por RPMI 1640 0,1 % SVF + Glutamina +HE.

Para la derivatización, se utiliza como control negativo 0,1 % SVF, como control positivo 0 % SVF y como patrón 0,1 % SVF + 30 ng/ml de b-FGF ó 10 ng/ml de a-FGF. Se incuba a continuación 24 horas a 37 °C en presencia de 5 % CO₂.

El segundo día las células se enjuagan con 1 ml de PBS y 200 µl de tripsina, a continuación se recuperan en isoton. Se procede a la numeración ($n > 9 \mu\text{m}$)

En este ensayo de proliferación de células endoteliales inducida por el b-FGF o el a-FGF, los compuestos de la invención han demostrado una actividad específica comprendida entre 10^{-5}M y 10^{-9}M .

Ejemplo 199

Modelo de angiogénesis in vitro

Preparar los geles distribuyendo en cada pocillo en un sistema ChamberSlide (Sistema de cultivo Biocoat Cellware revestido de colágeno de cola de rata, Tipo I, 8-pocillos: Becton Dickinson 354630) 160 µl de matrigel diluido a 1/6 (Matrigel de factor de crecimiento reducido: Becton Dickinson 356230) en colágeno (Colágeno de cola de rata, tipo I: Becton Dickinson 354236). Dejar gelificar durante 1 hora a 37°C.

Sembrar las células endoteliales venosas humanas (HUVEC ref:C-015-10C - cascade Biologics, INC) o arteriales de cerdo (PAEC) a $15 \cdot 10^3$ células/pocillo en 400 µl de medio EBM (Clonetics C3121) + 2% FBS + hEGF 10 µg/ml para las HUVEC y DMEM + 3% SVF + Glutamina 2 mM + piruvato de sodio 1 mM + Ácidos Aminados No Esenciales 1% (GIBCO) para las PAEC.

Estimular con el b-FGF (TEBU/Peprotech) a 10 ng/ml o el a-FGF (TEBU/Peprotech) a 10 ng/ml en presencia o no de productos de la invención durante 24h a 37°C en presencia de 5% CO₂.

Después de 24 horas, fijar las células y colorear la lámina al tricromo de Masson antes de la observación al microscopio con objetivo X4 y análisis de imagen (aplicación BIOCROM, Visiolab 2000).

Para el ensayo de angiogénesis in vitro inducido por el b-FGF o el a-FGF, los compuestos de la invención han mostrado una actividad específica comprendida entre 10^{-7}M y 10^{-11}M .

Ejemplo 200

Modelo de angiogénesis inflamatoria en el ratón

La angiogénesis se requiere para el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, los IBD, pero también el desarrollo de tumores sólidos. La formación de nuevos vasos permite no solamente la perfusión de los tejidos patológicos sino también el transporte de citocinas responsables del establecimiento del carácter crónico de la enfermedad.

El modelo descrito por Colville-Nash P y al (D. JPET., 1995, vol 274 n°3, págs 1463-1472) permite estudiar los agentes farmacológicos susceptibles de modular la aparición de la angiogénesis.

Los animales, ratones blancos no consanguíneos de 25 g aproximadamente se anestesian con pentobarbital sódico (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animal) por vía intraperitoneal.

Se crea una bolsa de aire sobre la espalda del ratón por inyección subcutánea de 3 ml de aire.

Después de despertarse, los animales reciben un tratamiento en general por cebado y reciben una inyección de 0,5 ml de adyuvante de Freund (Sigma) con 0,1 % de aceite de crotón (Sigma) en la bolsa.

Siete días después, los ratones se anestesian de nuevo y se colocan en una placa calentadora a 40°C. Se inyecta un ml de carmín rojo (5% en 10 % de gelatina - Aldrich Chemicals) en la vena de la cola. Los animales a continuación se ponen a 4°C durante 2-3 horas.

Se toman las pieles a continuación y se ponen a secar durante 48 horas en una estufa a 56°C. Los tejidos secos se pesan y se colocan en 1,8 ml de tampón digestivo (ditiotreitól 2 mM, Na₂HPO₄ 20mM, EDTA 1 mM, papaína 12U/ml) durante 24 horas.

El colorante es entonces disuelto en 0,2 ml de NaOH 5M. Las pieles se centrifugan a 2000g durante 10 min. Los sobrenadantes se filtran sobre membranas de acetato de celulosa de 0,2 µm. Los filtrados se leen en un espectrofotómetro a 492 nm frente a una escala patrón de rojo carmín.

Se estudian dos parámetros: el peso seco del granuloma y la cantidad de colorante después de la digestión de los tejidos.

Los resultados se expresan en valores medios ($\pm$ sem). Las diferencias entre los grupos se ensayan con un ANOVA seguido de un ensayo de Dunnet, en el que el grupo de referencia es el grupo "patrón disolvente".

- 5 Los compuestos de la invención son activos por vía oral a dosis de 0,1 a 30 mg/kg

Ejemplo 201

Modelo de angiogénesis MATRIGEL en el ratón

- El modelo descrito por Passaniti et al. (Laboratory Investigation (1992) 67 (4) p. 519-524) permite estudiar los agentes farmacológicos susceptibles de modular la aparición de la angiogénesis específicamente inducida por el bFGF. Al Matrigel (Beckton Dickinson) mantenido en forma líquida a 4°C se añade FGF2 (Peprotech) a razón de 300 ng/ml. Después de homogeneización, la mezcla (0,5 ml) se inyecta por vía subcutánea en la parte baja de la espalda de los ratones negros hembras (C57/B16) de aproximadamente 20g anteriormente anestesiados con pentobarbital sódico (60 mg/kg; Sanofi Nutrition Santé animal) por vía intraperitoneal. Los animales se tratan por cebado. Después de 5 días, los ratones se anestesian de nuevo, y la piel de la parte baja de la espalda se toma, en este estadio, se evalúan las diferencias cualitativas de vascularización del granuloma (puntuadas) y se fotografían los granulomas. Se efectúa a continuación una medida del ADN en los granulomas para cuantificar la celularidad de éstos. Para esto, los granulomas aislados son digeridos por colagenasa (3 mg/ml) toda una noche a 37°C. Después de centrifugación a 850 g durante 10 min, el sobrenadante se separa y el residuo se recoge en disolución en 1,2 ml de tampón PBS que contiene 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂ y 5 mM de glucosa. La cantidad de DNA presente se mide con ayuda de un kit (Cyquant-GR®, sonda Molecular) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Los resultados se expresan en valores medios ($\pm$ sem). Las diferencias entre los grupos se ensayan con un ANOVA seguido de un ensayo de Dunnet, en el que el grupo de referencia es el grupo "patrón disolvente".

- Para los estudios histológicos, los granulomas se toman con el músculo y la piel, se fijan una noche en una disolución de formaldehído al 10% y se incluyen en parafina (Embedder Leica®). Los granulomas a continuación se cortan con ayuda de un microtomo (Leica) y se colorean con el colorante Tricromo de Mason. La neovascularización de los granulomas se evalúa entonces. Los niveles de vascularización están comprendidos entre un valor de 0 y 5.

Los compuestos de la invención son activos por vía oral a dosis de 0,1 a 30 mg/kg

Ejemplo 202

Modelo de angiogénesis tumoral en el ratón

- Este modelo permite estudiar los agentes farmacológicos susceptibles de modular la aparición de la angiogénesis específicamente inducida por el desarrollo tumoral. Se anestesian ratones C56/Bl6 de 20 g se anestesian con pentobarbital sódico (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animal) por vía intraperitoneal. Los tumores se establecen por inyección subcutánea en la espalda de células Lewis Lung de ratón a razón de 2×10^5 células/ratón. Después de 5 días, los ratones se tratan todos los días por cebado. El tamaño de los tumores se mide 2 veces por semana durante 21 días y el volumen tumoral se calcula utilizando la fórmula : $[\pi/6 (\omega_1 \times \omega_2 \times \omega_2)]$, donde ω_1 representa el diámetro más grande y ω_2 representa el diámetro más pequeño.

Los resultados se expresan en valores medios ($\pm$ sem). Las diferencias entre los grupos se ensayan con un ANOVA seguido de un ensayo de Dunnet, en el que el grupo de referencia es el grupo "patrón disolvente".

Los compuestos de la invención son activos por vía oral a dosis de 0,1 a 30 mg/kg

Ejemplo 203

Efecto sobre la trombopenia

La trombopenia es una patología para la que existen pocos tratamientos eficaces aparte de la transfusión de concentrados plaquetarios y la trombopoyetina (Kaushansky, K. New Eng J Med (1998), 339, págs 746-754).

- La quimioterapia anti-cancerígena constituye una de las causas principales de trombopenia. Uno de los agentes de quimioterapia, el carboplatino se ha utilizado mucho tiempo para inducir una trombopenia en el ratón y poder caracterizar así el efecto de compuestos capaces de mejorar el nivel de plaquetas como por ejemplo la trombopoyetina (Hokom MM et al., Blood (1995), 86, págs 4486-4492).

se han administrado 150 mg/kg de carboplatino por vía intraperitoneal a ratones balbC que tienen un peso de 20g. Se efectúa periódicamente una extracción sanguíneo periódicamente por punción retro-orbital y el nivel de plaquetas

circulantes se determina mediante un autómata de hematología (MS9™ de Melet-Schloesing Laboratoires, Cergy-Pontoise, Francia). En estas condiciones, se observa una trombopenia reversible con un nadir situado 9 a 10 días después de la administración de carboplatino (disminución del nivel de plaquetas circulantes de 50-60%).

- 5 Los compuestos según la invención o su disolvente (un blanco – testigo) se administran por vía oral durante 5 días comenzando el tratamiento 7 días antes de la administración de carboplatino. Las experiencias se efectúan sobre lotes que comprenden 10-12 ratones y los resultados se expresan en media $\pm$ error estándar. En estas condiciones, los compuestos de la invención aumentan el nivel de plaquetas circulantes a dosis de 0,1 a 30 mg/kg.

Ejemplo 204

Modelo de CNV (coroidal neo vascularización) inducida por láser argón en el ratón

- 10 Una característica principal de la pérdida de transparencia ocular es la neo-vascularización y las hemorragias consecutivas que causan trastornos funcionales importantes a nivel del ojo y que se traducen en una ceguera precoz. Recientemente, el estudio de los mecanismos implicados en los fenómenos de neo-vascularización ocular han permitido poner de manifiesto la implicación de factores pro-angiogénicos en estas patologías.

- 15 El modelo de neo-angiogénesis coroidiana inducida por láser descrito por Rakic JM et al. en Invest Ophthalmol Vis Sci. (2003) Jul; 44(7), págs 3186-3193) permite estudiar agentes farmacológicos susceptibles de modular la neo-vascularización de la coroides.

- 20 Los ratones se anestesian por inyección intraperitoneal de Avertin™. Se dilatan las dos pupilas con una disolución al 1% de tropicamida en aplicación tópica, y se realizan tres lesiones alrededor del disco óptico con ayuda de un láser argón (532 nm; diámetro "tamaño del orificio" 50 μ m; duración 0,05 s; 400 mW). El disco óptico se recubre a continuación con una lente.

14 días después, los ratones se sacrifican y se extirpan los ojos y se fijan en un tampón que contiene 3,5% de Formalin™, recubiertos de un tejido Tissue Tek™ (Miles Laboratories, Naperville, Illinois) y se congelan en nitrógeno líquido de forma que se pueden realizar cortes con ayuda de un criostato.

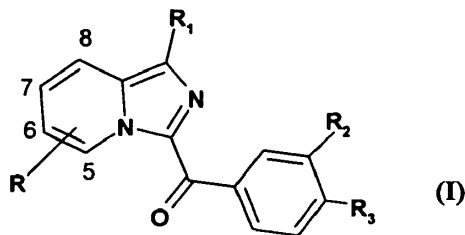
- 25 La cuantificación de la neo-vascularización coroidiana se ha realizado mediante un estudio morfométrico cuantitativo que permite evaluar el espesor de la red de neo-vasos presentes a nivel de la coroides, con ayuda de un sistema de análisis de imagen asistida por ordenador (Olympus Micro Image versión 3.0 para Windows 95/NT, Olympus Optical CO. Europe GmbH).

- 30 La neo-vascularización se estima mediante la relación (B/C) del espesor de la capa pigmentada de la coroides a nivel de la lesión (B) y el espesor de esta misma capa pigmentada en una región adyacente a la lesión (C). Los resultados se expresan en valores medios ($\pm$ sem). Las diferencias entre los grupos tratados y los grupos de control se ensayan con un ANOVA seguido de un ensayo de Dunnet, en el que el grupo de referencia es el grupo "patrón disolvente".

Los compuestos de la invención son activos por vía oral a dosis de 0,1 a 30 mg/kg

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



en la que :

5 • **R**, presente en la posiciones 5, 6, 7 u 8 del imidazo[1,5-a]piridina, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxilo, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical -COOR₆ o un radical de fórmula :

• -NR₄R₅

• -NH-SO₂-Alk

10 • -NH-CO-Alk

• -NR₆-CO₂-Alk

• -O-Alk-COOR₆

• -O-Alk-NR₄R₅

• -O-(CH₂)_n-Ph

15 • -CO-NR₄R₅, o

• -CO-NH-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆

en los que:

• Alk representa un radical alquilo o un radical alquileo de 1 a 5 átomos de carbono,

• n representa un número entero de 1 a 5,

20 • m representa un número entero de 0 a 4,

• R₄ y R₅ representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

• R₆ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

25 • R₇ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical de fórmula :

• -Alk-CONR₄R₅

• -Alk-OR₆

• -Alk-NR₄R₅

• -Ph, o

- -CH₂Ph, y
 - Ph representa un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales -COOR₆, donde R₆ es tal como se define anteriormente ;
- 5 • **R₁** representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical ciano, un radical -COOR₆ o un radical de fórmula:
- -NR₄R₅
 - -NH-SO₂-Alk
 - -NH-CO-CF₃
- 10 • -NH-CO-Ph
- -NH-CO-Alk
 - -NH-CO₂-Alk
 - -CONR₄R₅
- 15 • un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales -COOR₆,
- 20 • un radical heteroarilo de 5 miembros que contiene un heteroátomo elegido entre un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, y que contiene opcionalmente un segundo átomo de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales -COOR₆, o
- 25 • un radical heteroarilo de 6 miembros que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales -COOR₆,
- 25 en los que Alk, Ph, R₄, R₅ y R₆ son tales como se han definido en el texto anterior;
- **R₂** y **R₃** representan independientemente uno del otro un radical hidroxilo, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical -COOR₆, un radical nitro o un radical de fórmula:
 - -NR₄R₅
 - -NH-CO-Alk
- 30 • -NH-CO-Ph
- -NH-CO₂-Alk
 - -NH-SO₂-Alk
 - -CO-NR₄R₅, o
 - -CO-NHOH
- 35 en los que Alk, Ph, R₄, R₅ y R₆ son tales como se han definido en el texto anterior;
- o bien **R₂** y **R₃** forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un ciclo carbonado de 6 eslabones que contiene un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo tal como oxígeno.

en forma de base o de sal, así como en forma de hidrato o de solvato.

2. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en la que:

5 • **R**, presente en la posiciones 6, 7 u 8 del imidazo[1,5-a]piridina, representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxilo, un radical -COOR₆ o un radical de fórmula:

• -NR₄R₅

• -NH-SO₂-Alk

• -NH-CO-Alk

• -NR₆-CO₂-Alk

10 • -O-Alk-COOR₆

• -O-Alk-NR₄R₅

• -O-CH₂-Ph

• -CO-NR₄R₅, o

• -CO-NH-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆

15 en los que Alk, Ph, R₄, R₅, R₆, R₇ y m son tales como se han definido en la reivindicación 1;

• **R₁** representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical ciano, un radical -COOR₆ o un radical de fórmula:

• -NR₄R₅

• -NH-SO₂-Alk

20 • -NH-CO-CF₃

• -NH-CO-Ph

• -NH-CO-Alk

• -CO-NR₄R₅

25 • un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los átomos de halógeno, radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y radicales -COOR₆;

30 • un radical heteroarilo de 5 miembros que contiene un heteroátomo elegido entre un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, y que comprende opcionalmente un segundo átomo de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales -COOR₆, o

• un radical heteroarilo de 6 miembros que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales -COOR₆,

donde Alk, Ph y R₆ son tal como se han definido en la reivindicación 1;

35 • **R₂** y **R₃** representan independientemente uno del otro un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical -COOR₆, un radical amino, un radical nitro o un radical de fórmula:

- -NR₄R₅
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO-Ph
- -NH-SO₂-Alk

5 en los que Alk, Ph, R₄, R₅ y R₆ son tales como se han definido en la reivindicación 1;
en forma de base o de sal, así como en forma de hidrato o de solvato.

3. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en la que:

• R, presente en las posiciones 6, 7 u 8 de la imidazo[1,5-a]piridina representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxilo, un radical -COOR₆ o un radical de fórmula:

- 10
- -NR₄R₅
 - -NH-SO₂-Alk
 - -NH-CO-Alk
 - -NR₆-CO₂-Alk
 - -O-Alk-COOR₆

- 15
- -CO-NR₄R₅, o
 - -CO-NH-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆

en los que m representa 0 ó 1, R₇ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical de fórmula -Alk-OR₆ o -CH₂-Ph, y Alk, R₄, R₅ y R₆ son tal como se han definido en la reivindicación 1;

20 • R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical ciano, un radical -COOR₆ o un radical de fórmula:

- -NR₄R₅
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-CO-Ph

25 • -NH-CO-Alk

• un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los átomos de halógeno, radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y radicales -COOR₆ ;

30 • un radical heteroarilo elegido entre radicales tienilo, furilo y pirroloilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales -COOR₆, o

• un radical piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos

entre los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales -COOR₆ ;

en los que Alk, Ph, R₄, y R₆ son tales como se han definido en la reivindicación 1;

• **R₂** y **R₃** representan independientemente uno del otro un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical -COOR₆, un radical nitro, un radical amino, o un radical de fórmula -NH-CO-Alk, -NH-CO-Ph o -NH-SO₂Alk ;

en los que Alk, Ph, y R₆ son tales como se han definido en la reivindicación 1;

5 en forma de base o de sal, así como en forma de hidrato o de solvato.

4. Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R₂ representa un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o un radical -COOR₆, donde R₆ es tal como se ha definido en la reivindicación 1, en forma de base o de sal, así como en forma de hidrato o de solvato.

10 5. Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R₃ representa un radical nitro, un radical amino o un radical de fórmula -NH-CO-Alk, -NH-CO-Ph o -NH-SO₂Alk, donde Alk y Ph son tal como se han definido en la reivindicación 1, en forma de base o de sal, así como en forma de hidrato o de solvato.

6. Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que :

15 • **R**, presente en las posiciones 6, 7 u 8 de la imidazo[1,5-a]piridina representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical -COOR₆ o un radical de fórmula:

• -O-Alk-COOR₆

• -CO-NR₄R₅, o

• -CO-NH-CH(R₇)-COOR₆

20 en los que R₇ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical de fórmula -Alk-OR₆ y Alk, R₄, R₅ y R₆ son tal como se han definido en la reivindicación 1;

• **R₁** representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical -COOR₆ o un radical de fórmula:

• -NH-CO-Ph

• un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los átomos de halógeno, radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y radicales -COOR₆, o

25 • un radical tienilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales -COOR₆, en los que Ph y R₆ son tal como se definen en la reivindicación 1;

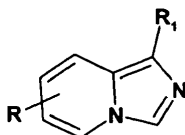
• **R₂** representa un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o un radical -COOR₆, donde R₆ es tal como se ha definido en la reivindicación 1; y

30 • **R₃** representa un radical amino,

en forma de base o de sal, así como en forma de hidrato o de solvato.

7. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque:

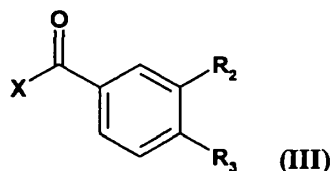
A) se condensa el compuesto de fórmula II:



(II)

en la que R es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, pero R es diferente de un radical susceptible de reaccionar con el compuesto de fórmula III, tal como un radical hidroxilo, un radical carboxi o un radical $-NR_4R_5$, y R es diferente de un radical $-NH-CO_2R_6$ o de un radical $-CONR_4R_5$,

con el compuesto de fórmula III :



5

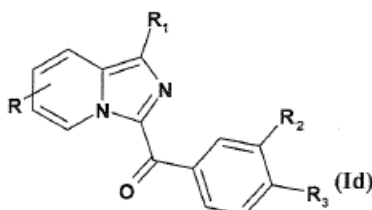
en la que X representa un átomo de halógeno y R_2 y R_3 representan independientemente uno del otro un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical nitro o un radical $-COOR_6$ en el que R_6 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, para obtener :

- los compuestos de fórmula Ia, que son compuestos de fórmula I en la que R_2 o R_3 representan un radical nitro, o

10 - los compuestos de fórmula Ib, que son compuestos de fórmula I en la que R_2 o R_3 representa un radical $-COOR_6$, donde R_6 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

y a continuación,

a) se someten los compuestos de fórmula Ia a una reacción de reducción para obtener los compuestos de fórmula Id:

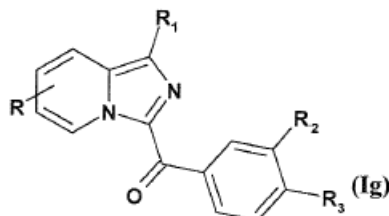


15

**Compuestos de fórmula (I) donde
 R_2 o $R_3 = NH_2$**

en la que R y R_1 son tal como se han definido para el compuesto de fórmula Ia y R_2 o R_3 representa un radical amino ;

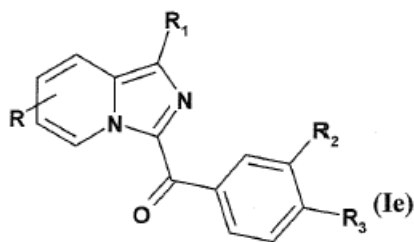
20 los compuestos de fórmula Id pueden ser sometidos a continuación a una reacción de alquilación, acilación o de sulfonilación para obtener los compuestos de fórmula Ig :



**Compuestos de fórmula (I) donde
 R_2 o $R_3 = NR_4R_5, NHCO-Alk, NHCO_2-Alk$ o $NHSO_2-Alk$**

25 en la que R y R_1 son tal como se han definido para el compuesto de fórmula Id y R_2 o R_3 representa un radical $-NR_4R_5$, un radical $-NHCOAlk$, un radical $-NHCO_2Alk$ o un radical $-NHSO_2Alk$;

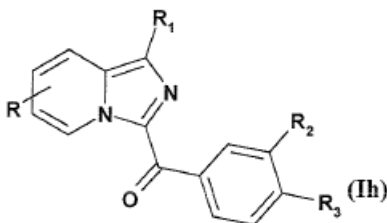
a) o se someten los compuestos de fórmula Ib a una reacción de saponificación para obtener los compuestos de fórmula Ie,



**Compuestos de fórmula (I) donde
R₂ o R₃ = CO₂H**

- 5 en la que R y R₁ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula Ib, y R₂ o R₃ representa un radical carboxi ;

Los compuestos de fórmula Ie pueden someterse a continuación a una reacción de acoplamiento después de la activación de la función carboxi, en presencia de una base, a continuación adición de una amina de fórmula HNR₄R₅ o de hidroxilamina para obtener los compuestos de fórmula Ih :



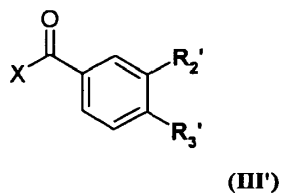
10

**Compuestos de fórmula (I) donde
R₂ o R₃ = CONR₄R₅ o CONHOH**

en la que R y R₁ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Ie y R₂ o R₃ representa un radical -CONR₄R₅ o -CONHOH ;

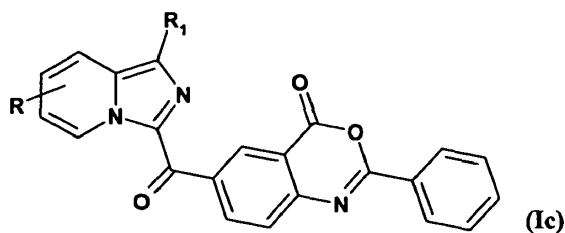
15 o

B) se condensa el compuesto de fórmula II tal como se ha definido anteriormente en el punto A) con el compuesto de fórmula III' :



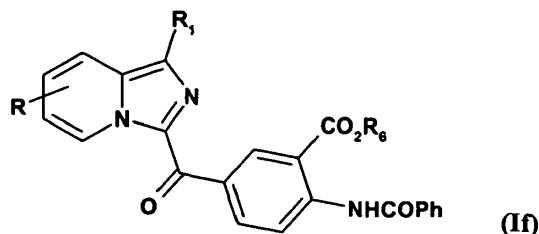
- 20 en la que X representa un átomo de halógeno y R₂ y R₃ forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un ciclo carbonado de 6 eslabones que contiene un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo.

para obtener los compuestos de fórmula Ic,



en la que R y R₁ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula II,

dichos compuestos de fórmula Ic se someten a continuación a una reacción de alcoholisis para dar los compuestos de fórmula If :

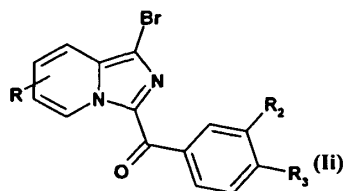


- 5 en la que R y R₁ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula II y R₆ es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula I,

los compuestos If pueden saponificarse a continuación para obtener los compuestos de fórmulas Id o Ie, en las que R y R₁ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula II, R₂ representa un radical -COOH y R₃ representa un radical -NH₂ ;

- 10 o

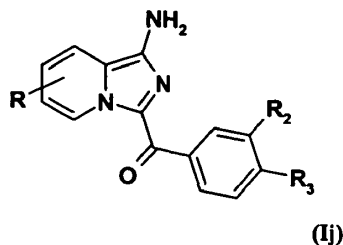
C) se somete el compuesto de fórmula I en el que R₁ representa un átomo de hidrógeno, tal como se ha obtenido anteriormente en el punto A), a una reacción de bromación para obtener los compuestos de fórmula Ii :



- 15 en la que R, R₂ y R₃ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, cuando R₂ y R₃ no forman juntos un heteroarilo y R₁ representa un átomo de bromo,

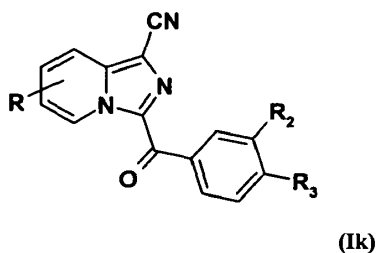
los compuestos de fórmula Ii, para los que R es diferente de un átomo de bromo o de un átomo de yodo pueden a continuación someterse, en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base :

a) bien a una reacción de iminación con benzofenona imina, seguida de una reacción de hidrólisis ácida, para obtener los compuestos de fórmula Ij :



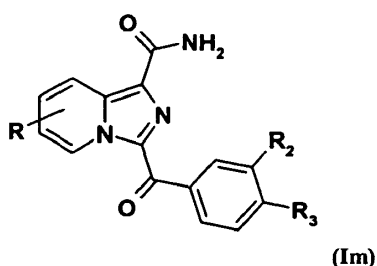
- 20 en la que R es tal como se ha definido para los compuestos Ii y R₂ y R₃ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula Ii y R₁ representa un radical -NH₂,

b) bien a una reacción de cianación con cianuro de zinc, para obtener los compuestos de fórmula Ik:



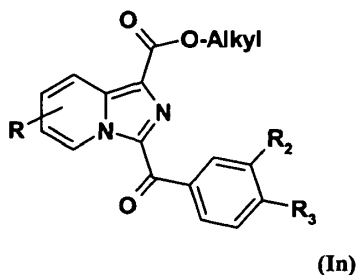
en la que R, R₂ y R₃ son tal como se han definido para los compuestos Ii y R₁ representa un radical -CN,

- 5 - los compuestos de fórmula Ik pueden someterse a continuación a una reacción de hidrólisis básica, con el fin de obtener los compuestos de fórmula Im :



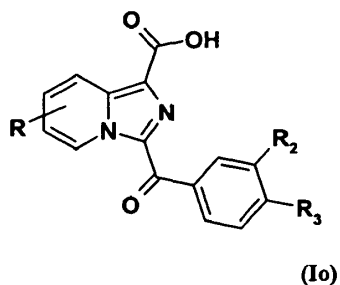
en la que R, R₂ y R₃ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Ik y R₁ representa un radical -CONH₂,

- 10 - o también, los compuestos de fórmula Ik se someten a una reacción de Pinner, con un alcohol primario en presencia de gas clorhídrico para conducir al imidoéster correspondiente, que por hidrólisis ácida conduce a los compuestos de fórmula In :



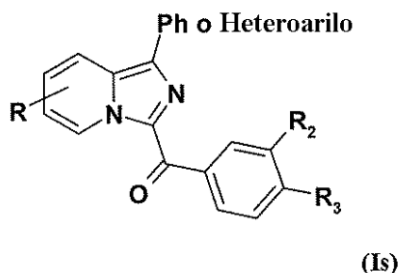
en la que R, R₂ y R₃ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Ik y R₁ representa un radical -CO₂Alk donde Alk es tal como se ha definido según la reivindicación 1,

- 15 pudiendo los compuestos de fórmula In ser sometidos a una reacción de saponificación para obtener los compuestos de fórmula Io :



en la que R, R₂ y R₃ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Ik y R₁ representa un radical -CO₂H,

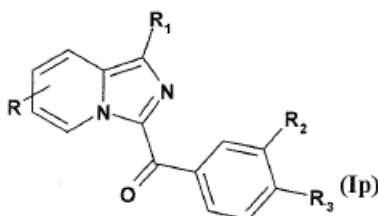
c) bien a una reacción de Suzuki, con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos, para obtener los compuestos de fórmula Is :



5 en la que R, R₂ y R₃ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Ii y R₁ representa un radical fenilo sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 eslabones opcionalmente sustituido ;

o

D) se someten los compuestos de fórmula Ij en el que R₁ representa un radical amino a una reacción de acilación o de sulfonilación, para obtener los compuestos de fórmula Ip :

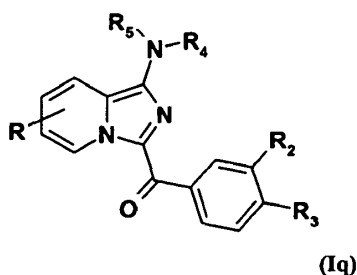


10

**Compuestos de fórmula (I) donde
R₁ = NHCO-Alk, NHCO-Ph, NHCOCF₃, NHCO₂-Alk o NHSO₂-Alk**

en la que R, R₂ y R₃ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Ij y R₁ representa un radical -NHCOAlk, -NHCO₂Alk, -NHCO₂Ph, -NHCO₂Alk, -NHCO₂Ph o -NHCO₂CF₃, en los que Alk y Ph son tal como se han definido para el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1,

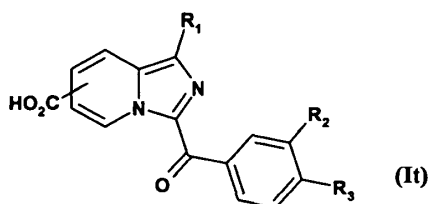
15 los compuestos de fórmula Ip en la que R₁ representa un radical -NHCOCF₃ pueden someterse ellos mismos a una reacción de alquilación después de desprotección, opcionalmente seguida de otra reacción de alquilación, para obtener los compuestos de fórmula Iq :



20 en la que R, R₂, R₃ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Ij y R₄ y R₅ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula I ;

o

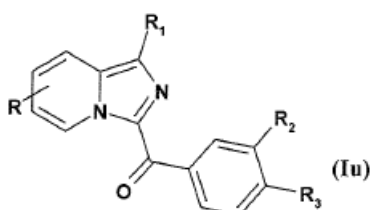
E) se someten los compuestos de fórmula Ir, en el que R representa un radical -CO₂R₆ donde R₆ representa un radical Alk, tal como se han obtenido anteriormente en el punto A), a una reacción de hidrólisis ácida o básica para obtener los compuestos de fórmula It :



en la que R_1 , R_2 , R_3 son tal como se han definido para el compuesto de fórmula Ir y R representa un radical $-COOH$,

los compuestos de fórmula It pueden someterse a continuación :

- 5 a) bien a una reacción de acoplamiento después de la activación de la función carboxi, en presencia de una base, a continuación adición de una amina de fórmula HNR_4R_5 o $H_2N-CH(R_7)-(CH_2)_m-COOR_6$, donde R_6 representa un radical Alk tal como se ha definido en la reivindicación 1, para obtener los compuestos de fórmula Iu :

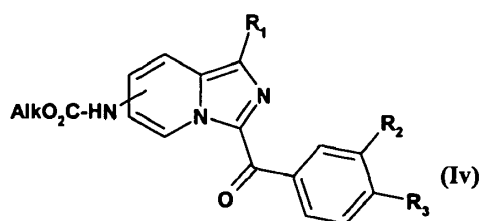


Compuestos de fórmula (I) donde
 $R = CONR_4R_5$ o $CONH-CH(R_7)-(CH_2)_m-CO_2R_6$

- 10 en la que R_1 , R_2 , R_3 son tal como se han definido para los compuestos de fórmula It,

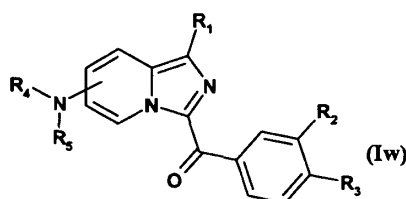
y cuando R es un radical $-CONH-CH(R_7)-(CH_2)_m-COOR_6$, donde R_6 representa un radical Alk tal como se ha definido según la reivindicación 1, estos compuestos pueden saponificarse para obtener los compuestos de fórmula Iu donde R es un radical $-CONH-CH(R_7)-(CH_2)_m-COOR_6$, donde R_6 representa un átomo de hidrógeno y R_1 , R_2 , R_3 son tal como se han definido anteriormente,

- 15 b) bien someterse a una transposición de Curtius, por acción de difenilfosforilazida en presencia de trietilamina a reflujo en un disolvente inerte, a continuación adición de un alcohol de fórmula $Alk-OH$, para obtener los compuestos de fórmula Iv :



- 20 en la que R_1 , R_2 , R_3 son tal como se han definido para los compuestos de fórmula It y R representa un radical $-NHCO_2Alk$,

los compuestos de fórmula Iv en los que R representa un radical $-NH-CO_2-Alk$, donde Alk representa un radical $-tBu$, pueden conducir a continuación a los compuestos de fórmula Iw, en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 son tal como se han definido para el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 :

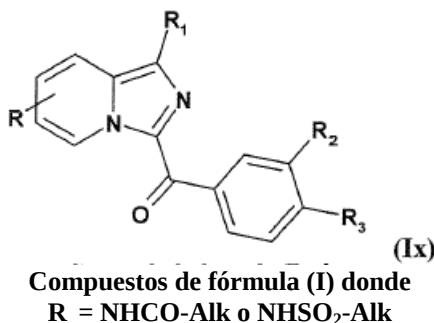


- por desprotección en medio ácido se obtienen los compuestos de fórmula Iw donde R representa un radical -NH₂,

- por alquilación seguida de una desprotección y de una segunda alquilación opcional se pueden obtener los compuestos de fórmula Iw donde R representa un radical -NR₄R₅,

los compuestos de fórmula Iw donde R representa un radical -NH₂ pueden acilarse, bien sulfonarse para obtener los compuestos de fórmula Ix :

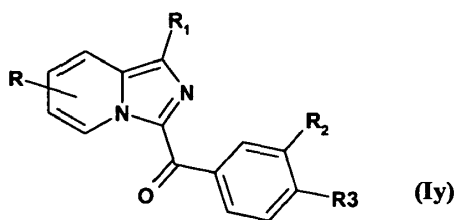
5



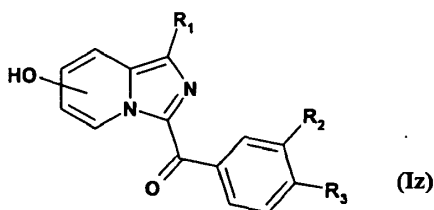
10 en la que R₁, R₂, R₃ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula Iw y R representa un radical -NHCOAlk o -NHSO₂Alk ;

o

F) se someten los compuestos de fórmula Iy :

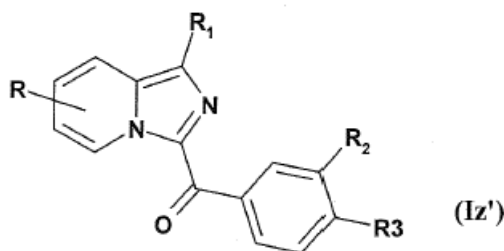


15 en la que R representa un radical -Obencilo y R₁, R₂ y R₃ son tal como se han definido en los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, a una reacción de desbencilación en un disolvente prótico en presencia de paladio sobre carbono, para obtener los compuestos de fórmula Iz :



20 en la que R₁, R₂ y R₃ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula Iy y R representa un radical hidroxi, y cuando R₂ o R₃ representa una función nitro se obtienen los compuestos de fórmula Id en la que R₂ o R₃ representa un radical NH₂ y R₁ es tal como se ha definido en los compuestos de fórmula I,

los compuestos de fórmula Iz pueden someterse a continuación a una reacción de O-alquilación selectiva por acción a temperatura ambiente de un halogenuro de alquilo en un disolvente polar, en presencia de un carbonato alcalino, para obtener los compuestos de fórmula Iz'



Compuestos de fórmula (I) donde
R = O-Alk, O-(CH₂)_n-Ph, O-Alk-NR₄R₅ o O-Alk-CO₂R₆

en la que R₁, R₂ y R₃ son tales como se definen para los compuestos de fórmula Iz ,

- 5 y cuando R es un radical -O-Alk-COOR₆, donde R₆ representa un radical Alk tal como se ha definido para los compuestos de fórmula I, estos compuestos pueden saponificarse para obtener los compuestos de fórmula Iz' donde R es un radical -O-Alk-COOR₆, donde R₆ representa un átomo de hidrógeno y R₁, R₂, R₃ son tal como se han definido anteriormente.
- 10 **8.** Medicamento, caracterizado por que comprende un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal de adición de este compuesto a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, o además un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula I.
- 9.** Composición farmacéutica, caracterizada por que comprende un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 **10.** Utilización de un compuesto de fórmula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de cánceres, particularmente de los carcinomas que tienen un grado de vascularización importante tales como los carcinomas de pulmón, mama, próstata y esófago, cánceres que inducen metástasis tales como el cáncer de colon y el cáncer de estómago, melanomas, gliomas, linfomas y leucemias.
- 20 **11.** Utilización según la reivindicación 10, caracterizada por que el compuesto de fórmula I está asociado con uno o varios principio(s) activo(s) anticancerígeno(s) y/o con radioterapia.
- 12.** Utilización según la reivindicación 10, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como la aterosclerosis, restenosis post-angioplastia, enfermedades asociadas a complicaciones que aparecen después de la colocación de prótesis endovasculares y/o puentes aorto-coronarios u otros injertos vasculares de la hipertrofia cardíaca o complicaciones vasculares de la diabetes como las retinopatías diabéticas.
- 25 **13.** Utilización según la reivindicación 10, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide o las IBD.
- 14.** Utilización según la reivindicación 10, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la osteoartritis, de las acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH) y TD (displasia Tanatofórica).
- 30 **15.** Utilización según la reivindicación 10, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la obesidad.
- 16.** Utilización según la reivindicación 10, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la degenerescencia macular, tal como la degenerescencia macular asociada a la edad (DMLA).