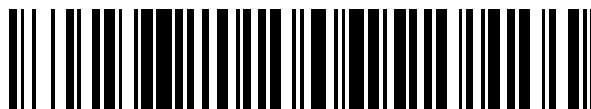


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 850**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2011** **E 11743363 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015** **EP 2590975**

54 Título: **Derivados de indolizina, procedimiento para la preparación de los mismos, y sus usos terapéuticos**

30 Prioridad:

06.07.2010 FR 1055477

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.12.2015

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue de la Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**ALCOUFFE, CHANTAL;
HERBERT, CORENTIN y
LASSALLE, GILBERT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 552 850 T3

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

DESCRIPCIÓN

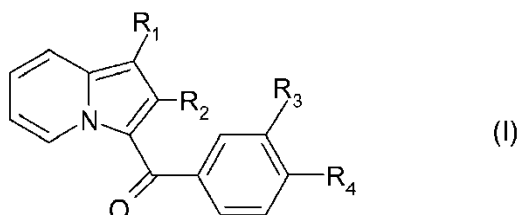
Derivados de indolizina, procedimiento para la preparación de los mismos, y sus usos terapéuticos

La presente invención se refiere a derivados de indolizina que son inhibidores de los FGF (Factores de Crecimiento Fibroblástico), al procedimiento de la preparación de los mismos, y a sus usos terapéuticos.

- 5 Los FGFs son una familia de polipéptidos sintetizados por un gran número de células durante el desarrollo embrionario y por células de tejidos adultos en diversos estados patológicos.

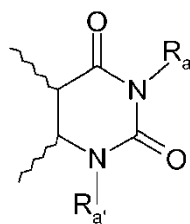
10 Los derivados de indolizina, que son antagonistas de la unión de los FGFs a sus receptores, se describen en las solicitudes de patentes internacionales WO 03/084956 y WO 2005/028476, mientras que los derivados de imidazo[1,5-a]piridina, que son antagonistas de FGF, se describen en la solicitud de patente internacional WO 2006/097625. Ahora se han identificado nuevos derivados de indolizina, que son antagonistas de la unión de los FGFs a sus receptores.

El objeto de la presente invención es así compuestos, derivados de indolizina, que corresponden a la fórmula (I):

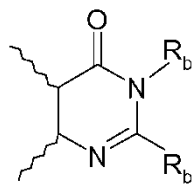


en la que:

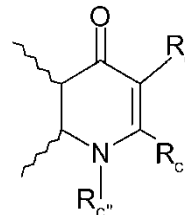
- 15 - R_1 representa
- un átomo de hidrógeno o de halógeno,
 - un grupo alquilo opcionalmente sustituido con $-COOR_5$,
 - un grupo alquenilo opcionalmente sustituido con $-COOR_5$,
 - un grupo $-COOR_5$ o $-CONR_5R_6$,
 - 20 - un grupo $-NR_5COR_6$ o $-NR_5-SO_2R_6$,
 - un grupo $-OR_5$, $-O-Alk-OR_5$, $-O-Alk-COOR_5$, $-O-Alk-OR_5$, $-O-Alk-NR_5R_6$, $-O-Alk-NR_7R_8$,
 - o
 - un grupo arilo, en particular fenilo, o un grupo heteroarilo, estando dicho grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: átomos de halógeno, grupos alquilo, grupos cicloalquilo, $-COOR_5$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-C(NH_2)NOH$, $-OR_5$, $-O-Alk-COOR_5$, $-O-Alk-NR_5R_6$, $-O-Alk-NR_7R_8$, $-Alk-OR_5$, $-Alk-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-CO-NR_5-OR_6$, $-CO-NR_5-SO_2R_7$, $-CONR_5-Alk-NR_5R_6$, $-CONR_5-Alk-NR_7R_8$, $-Alk-NR_5R_6$, $-NR_5R_6$, $-NC(O)N(CH_3)_2$, $-CO-Alk$, $-CO(OAlk)_nOH$, $COO-Alk-NR_5R_6$, $COO-Alk-NR_7R_8$ y grupos heteroarilo de 5 miembros, estando dicho grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de átomos de halógeno y alquilo, $-CF_3$, $-CN$, $-COOR_5$, $-Alk-OR_5$, $-Alk-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-CONR_7R_8$, $-CO-NR_5-OR_6$, $-CO-NR_5-SO_2R_6$, $-NR_5R_6$ y
 - 25 - grupos $Alk-NR_5R_6$, o con un grupo hidroxilo o con un átomo de oxígeno,
 - n es un número entero que oscila de 1 a 3,
 - R_2 representa:
 - 35 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo,
 - un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo,
 - R_3 y R_4 forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a una de las fórmulas (A), (B) o (C) a continuación:
 - 40



(A)



(B)



(C)

en las que las líneas onduladas representan el núcleo de fenilo al que están unidos R_3 y R_4 , y:

- R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo, $-\text{Alk}-\text{CF}_3$, $-\text{Alk}-\text{COOR}_5$, $-\text{Alk}'-\text{COOR}_5$, $-\text{Alk}-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{Alk}'-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{Alk}-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{AlkCONR}_5-\text{OR}_6$, $-\text{Alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{Alk}-\text{cicloalquilo}$, $-\text{Alk}-\text{O}-\text{R}_5$, $-\text{Alk}-\text{S}-\text{R}_5$, $-\text{Alk}-\text{CN}$, $-\text{OR}_5$, $-\text{OAlkCOOR}_5$, $-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{NR}_5-\text{COOR}_6$, $-\text{Alk}-\text{arilo}$, $-\text{Alk}-\text{O}-\text{arilo}$, $-\text{Alk}-\text{O}-\text{heteroarilo}$, $-\text{Alk}-\text{heteroarilo}$ o $-\text{heteroarilo}$, en el que el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}-\text{R}_5$ o $-\text{S}-\text{R}_5$,

- $R_{a'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico, o un grupo $-\text{Alk}-\text{OR}_5$, $-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$ o $-\text{Alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$, estando $R_{a'}$ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

- R_b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o $-\text{Alk}-\text{COOR}_5$,

- $R_{b'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo o $-\text{Alk}-\text{COOR}_5$,

- R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}_5$, $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{CO}-\text{NR}_5-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CONR}_5-\text{Alk}-\text{OR}_5$, $-\text{CONR}_5\text{SO}_2\text{R}_5$, $-\text{Alk}-\text{arilo}$ o $-\text{Alk}-\text{heteroarilo}$, en el que el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}-\text{alquilo}$ o $-\text{S}-\text{alquilo}$,

- $R_{c'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

- $R_{c''}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, $-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{Alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{Alk}-\text{OR}_5$ o $-\text{Alk}-\text{SR}_5$,

- R_5 y R_6 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos haloalquilo o grupos alquilo, grupos cicloalquilo o un grupo Ms (mesilo),

- R_7 y R_8 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo o fenilo, o también R_7 y R_8 forman juntos un anillo saturado de 3 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo,

- Alk representa una cadena de alqueno lineal o ramificada, y

- Alk' representa una cadena de alqueno lineal o ramificada, cíclica o parcialmente cíclica,

estando estos compuestos opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente de los mismos.

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o de ácidos, o pueden salificarse con ácidos o bases, en particular ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales de adición son parte de la invención. Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, pero también son parte de la invención las sales de otros ácidos o bases que son de uso, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, principalmente en forma de asociaciones o combinaciones con una o más moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos o solvatos también son parte de la invención.

En el contexto de la invención, y excepto que se mencione de otro modo en el texto, el término:

- "alquilo" se refiere a: un grupo alifático a base de hidrocarburo, lineal o ramificado, saturado, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- 5 - "cicloalquilo" quiere decir: un grupo alquilo cíclico que comprende de 3 a 8 miembros anulares, que contiene entre 3 y 6 átomos de carbono y que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo 1 o 2 heteroátomos, tal como nitrógeno y/o oxígeno, estando dicho grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo. A título de ejemplos, se puede hacer mención de grupos ciclopropilo, ciclopentilo, piperazinilo, pirrolidinilo y piperidinilo;
- "grupo alquilo parcialmente cíclico" quiere decir: un grupo alquilo del cual solo una parte forma un anillo;
- 10 - "alquileno" quiere decir: un grupo alquilo divalente lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- "halógeno" quiere decir: un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo, preferiblemente un átomo de cloro o de flúor;
- "haloalquilo" quiere decir: una cadena de alquilo en la que todos o algunos de los átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de halógeno, tales como átomos de flúor;
- 15 - "alquenilo" quiere decir: un grupo alquilo que comprende una instauración etilénica; y
- "arilo" quiere decir: un grupo aromático cíclico que contiene entre 5 y 10 átomos de carbono, por ejemplo un grupo fenilo;
- "heteroarilo" quiere decir: un grupo aromático cíclico que contiene entre 3 y 10 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, por ejemplo entre 1 y 4 heteroátomos, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre, comprendiendo este grupo uno o más, preferiblemente uno o dos, anillos. Los heterociclos pueden comprender varios anillos condensados. Los heteroarilos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo o un átomo de oxígeno. A título de ejemplos, se puede hacer mención de grupos tienilo, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y triazolilo;
- 20 - "heteroarilo de 5 miembros" quiere decir: un grupo heteroarilo que consiste en un anillo de 5 miembros que comprende 1 a 4 heteroátomos (tales como átomos de oxígeno y/o de nitrógeno), opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo o un grupo hidroxilo o con un átomo de oxígeno. Se puede hacer mención, por ejemplo, de grupos oxadiazolilo y tetrazolilo.
- 25

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede hacer mención de un subgrupo de compuestos en el que R₁ representa un grupo -OR₅, -O-Alk-OR₅, -COOR₅ o -O-Alk-COOR₅ o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo o -COOR₅, en el que R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y Alk representa una cadena de alquileno que contiene 1 o 2 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo, preferiblemente un grupo piridinilo.

Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención es tal que R₁ representa un grupo -OR₅, -O-Alk-OR₅ o -O-Alk-COOR₅ o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo o -COOR₅, en el que R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y Alk representa una cadena de alquileno que contiene 1 o 2 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo, preferiblemente un grupo piridinilo.

Ventajosamente, R₁ representa un grupo -OR₅, -O-Alk-OR₅ o -O-Alk-COOR₅ o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo -COOR₅, en el que R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y Alk representa una cadena de alquileno que contiene 2 átomos de carbono.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede hacer mención de otro subgrupo de compuestos en el que R₂ representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo fenilo.

Ventajosamente, R₂ representa un grupo metilo o fenilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede hacer mención de otro subgrupo de compuestos en el que R₃ y R₄ forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a una de las fórmulas (A), (B) o (C) definidas anteriormente y en las que:

- R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o haloalquilo, -OR₅, -Alk-OR₅, -Alk'-COOR₅, -NR₅R₆, -Alk-NR₇R₈, -Alk-CN, -NR₅-COOR₆, -Alk'-CO-NR₅R₆, -Alk-CO-NR₅-OR₆ o -O-Alk-COOR₅, o un grupo heteroarilo, -Alk-heteroarilo o -Alk-arilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o un átomo de halógeno,
- 50 - R_{a'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o -Alk-OR₅,

- R_b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o -Alk-COOR₅,
 - R_{b'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo o -Alk-COOR⁵,
 - R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, -COOR₅, CN, -CO-NR₅R₆, -CO-NR₇R₈, Alk-heteroarilo o heteroarilo,
 - 5 - R_{c'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
 - R_{c''} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o alquenilo,
 - conteniendo dichos grupos alquilo o alquenilo mencionados anteriormente de 1 a 4 átomos de carbono,
 - R₅ y R₆ representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo o haloalquilo, conteniendo dichos grupos alquilo y haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 - 10 - R₇ y R₈ representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, o juntos forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros,
 - Alk representa una cadena alquilénica lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y
 - Alk' representa una cadena alquilénica cíclica o parcialmente cíclica, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.
 - 15 Entre los compuestos de fórmula (I), también se puede hacer mención de los compuestos del subgrupo definido anteriormente en el que R₃ y R₄ forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a las fórmulas (A) y (C).
- Otro subgrupo corresponde a los compuestos de fórmula (I) en la que R₃ y R₄ forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de fórmula (C) en la que:
- 20 - R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, -COOR₅, CN, -CO-NR₅R₆, -CO-NR₇R₈, Alk-heteroarilo o heteroarilo,
 - R_{c'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
 - R_{c''} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o alquenilo,
 - conteniendo dichos grupos alquilo o alquenilo mencionados anteriormente de 1 a 4 átomos de carbono,
 - 25 - R₅ y R₆ representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo o haloalquilo, conteniendo dichos grupos alquilo y haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 - R₇ y R₈ representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, o juntos forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros,
 - Alk representa una cadena alquilénica lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y
 - 30 - Alk' representa una cadena alquilénica cíclica o parcialmente cíclica, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Entre los compuestos que son los sujetos de la invención, se puede hacer mención de los siguientes compuestos:

- 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1,2-dimetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida
- ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico
- 35 2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}-N,N'-dimetilacetamida
- 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-propilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona
- ácido {6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}acético
- {6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}acetato de metilo
- 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metilquinazolin-4(3H)-ona
- 40 1-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}-N,N'-dimetilciclopropanecarboxamida
- 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1,2-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxamida

6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona.

6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxamida

N-1-dimetil-6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida.

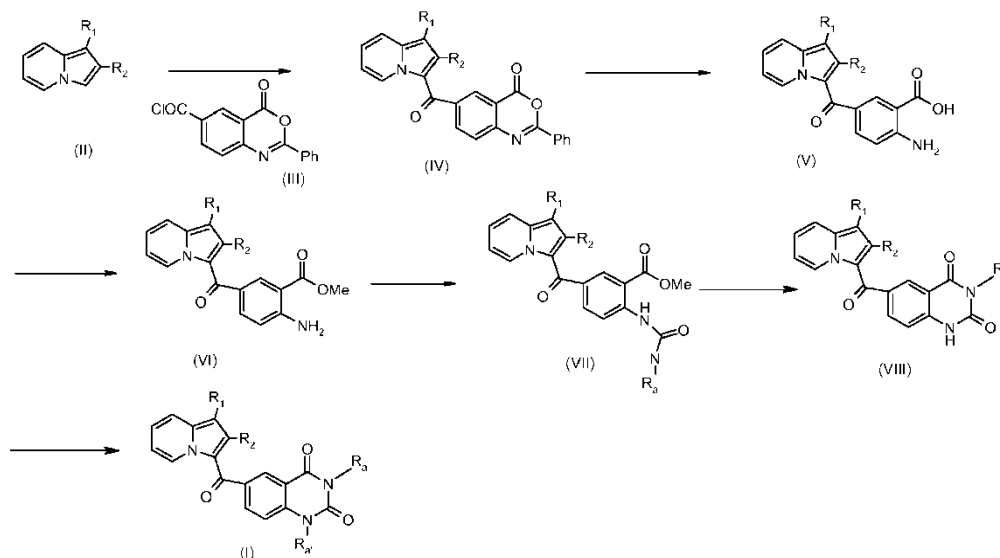
En el siguiente texto, la expresión “grupo protector” pretende significar un grupo que hace posible, en primer lugar, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis, y, en segundo lugar, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Los ejemplos de grupos protectores y también de métodos de protección y de desprotección se dan en “Protective Groups in Organic Synthesis”, Green et al., 3ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

En el resto del texto, la expresión “grupo saliente” pretende significar un grupo que se puede escindir fácilmente de una molécula rompiendo un enlace heterolítico, con la salida de un par de electrones. Este grupo se puede sustituir fácilmente así por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Tales grupos salientes son, por ejemplo, halógenos o un grupo hidroxilo activado, tal como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo, para-nitrofenilo, etc. Los ejemplos de grupos salientes, y también de métodos para su preparación, se dan en “Advances in Organic Chemistry”, J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, p. 310-316.

Según la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar según los procedimientos aquí en lo sucesivo.

El Esquema 1 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R₃ y R₄ forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) como se define anteriormente, R₁ representa un grupo -OR₅, -O-Alk-OR₅, -COOR₅, -O-Alk-COOR₅, -O-Alk-OR₅, O-Alk-NR₅R₆ o -O-Alk-NR₇R₈, y R₂ representa un grupo como se define anteriormente.

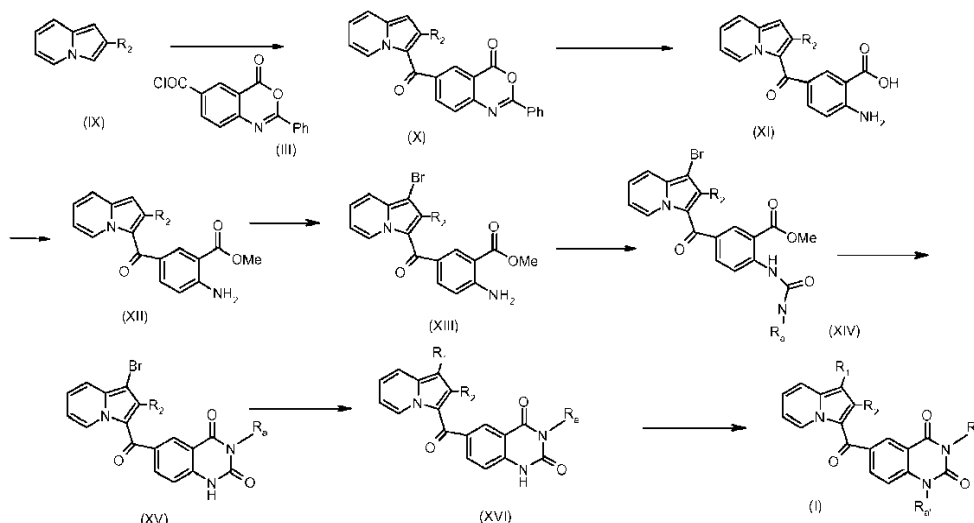
Esquema 1 (Método 1):



El compuesto de fórmula II (obtenido según una reacción de Tschitschibabin descrita en el documento WO 03084956), en la que R₁ y R₂ son como se definen para el compuesto de fórmula I, se condensa con el compuesto de fórmula III a fin de obtener el compuesto de fórmula IV. El compuesto de fórmula IV se somete a una reacción de hidrólisis básica a fin de obtener el compuesto de fórmula V. La esterificación del compuesto de fórmula V produce el compuesto de fórmula VI. Haciendo reaccionar trifosgeno, se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula VI, que se condensa con una amina de fórmula R₃NH₂ a fin de obtener la urea de fórmula VII. El compuesto de fórmula VII se somete a una reacción de ciclación en un medio básico a fin de obtener el compuesto de fórmula VIII. El compuesto VIII se somete a una reacción de alquilación en presencia de una base o de un derivado halogenado RaX a fin de obtener el compuesto de fórmula I en la que R₂ es como se define anteriormente.

El Esquema 2 representa una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R₃ y R₄ forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) como se define anteriormente, R₁ es como se define anteriormente, excepto para un grupo -OR₅, -O-Alk-OR₅, -COOR₅, -O-Alk-COOR₅, -O-Alk-OR₅, O-Alk-NR₅R₆ o -O-Alk-NR₇R₈, y R₂ representa un grupo como se define anteriormente.

Esquema 2 (Método 2):



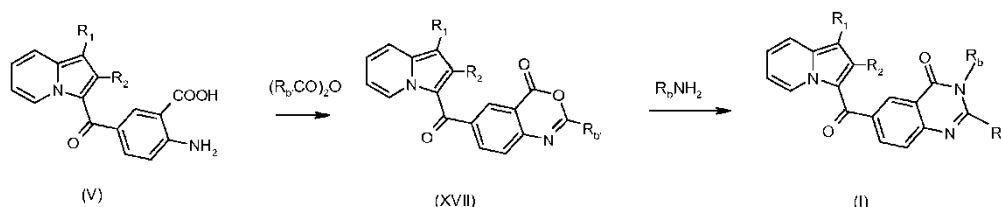
El compuesto de fórmula IX (obtenido según una reacción de Tschitschibabin descrita en el documento WO 03084956), en la que R₂ es como se define para el compuesto de fórmula I, se condensa con el compuesto de fórmula III a fin de obtener el compuesto de fórmula X. El compuesto de fórmula X se somete a una reacción de hidrólisis básica a fin de obtener el compuesto de fórmula XI. La esterificación del compuesto de fórmula XI da como resultado el compuesto de fórmula XII. Haciendo reaccionar N-bromosuccinimida, se forma el compuesto de fórmula XIII. Haciendo reaccionar trifosgeno, se forma el isocianato que corresponde al compuesto de fórmula XIV, que se condensa con una amina de fórmula R_aNH₂ a fin de obtener la urea de fórmula XIV. El compuesto de fórmula XIV se somete a una reacción de ciclación en un medio básico, a fin de obtener el compuesto de fórmula XV. El compuesto de fórmula XV se somete, en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base,

- a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o de éster de fenilboronato o de éster de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki,
- o también a una reacción de cianación con cianuro de cinc, seguido de una hidrólisis ácida,

a fin de obtener el compuesto de fórmula XVI. El compuesto XVI se somete a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado R_aX a fin de obtener el compuesto de fórmula I en la que R₂ es como se define anteriormente y R₁ es como se define anteriormente, excepto para un grupo -OR₅, -O-Alk-OR₅, -COOR₅, -O-Alk-COOR₅, -O-Alk-OR₅, O-Alk-NR₅R₆ o -O-Alk-NR₇R₈.

El Esquema 3 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R₃ y R₄ forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (B) como se define Por ejemplo, y en la que R₁ es como se define anteriormente excepto para un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, -OR₅, -NR₅R₆ o -COOR₅, y R₂ es como se define anteriormente.

Esquema 3 (Método 3):

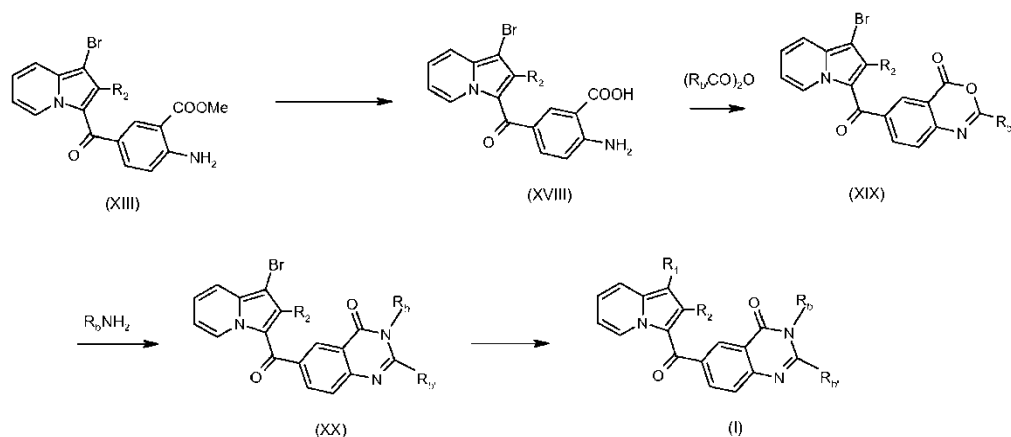


El compuesto de fórmula V en la que R₁ es como se define anteriormente, excepto para un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo o -COOR₅, se somete a una reacción de condensación con un anhídrido de ácido a fin de obtener el compuesto de fórmula XVII en la que R₁ y R₂ son como se definen anteriormente. El compuesto XVII se somete a una reacción de sustitución a fin de obtener el compuesto de fórmula I en la que R₁ y R₂ son como se definen anteriormente.

El Esquema 4 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R₃ y R₄ forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (B) como se define anteriormente, y en la que R₁ representa un grupo arilo o

heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, $-OR_5$, $-NR_5R_6$ o $-COOR_5$, y R_2 representa un grupo como se define anteriormente.

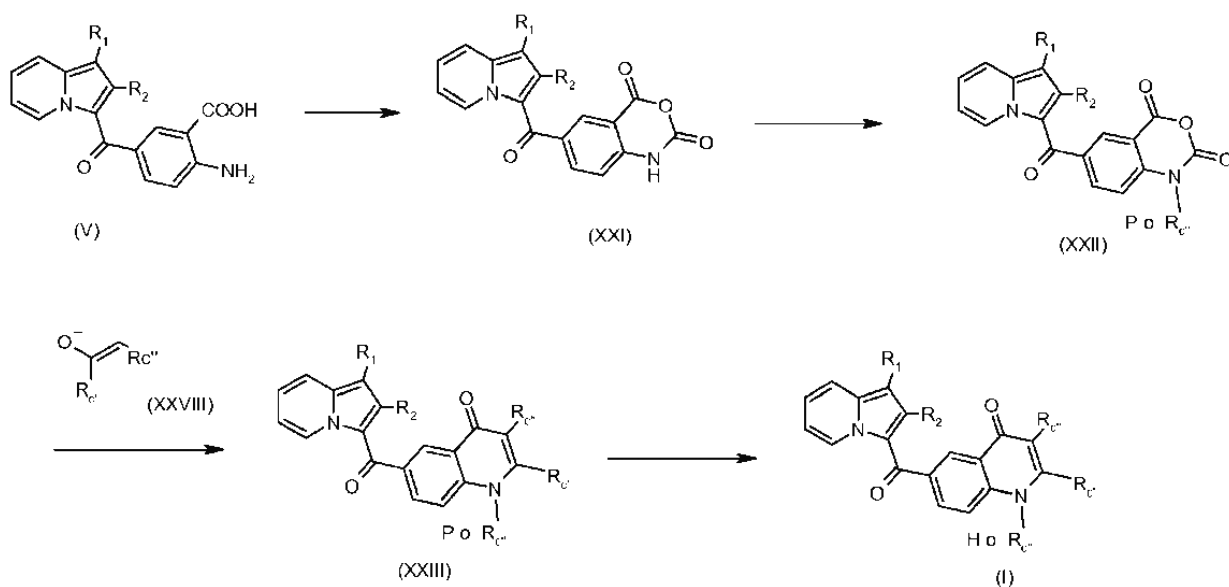
Esquema 4 (Método 4):



- 5 El compuesto de fórmula XIII se somete a una reacción de saponificación en un medio básico a fin de obtener el compuesto XVIII. El compuesto XVIII se somete a una reacción de condensación con un anhídrido de ácido a fin de obtener el compuesto de fórmula XIX. El compuesto de fórmula XIX se somete a una reacción de sustitución a fin de obtener el compuesto de fórmula XX. El compuesto de fórmula XX se somete, en presencia de un catalizador de paladio, de un
10 o de éster de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki, a fin de obtener el compuesto de fórmula I en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente.

El Esquema 5 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (C) como se define anteriormente, y en la que R_1 representa un grupo $-OR_5$, $-O-Alk-OR_5$, $-COOR_5$, $-O-Alk-COOR_5$, $-O-Alk-OR_5$, $O-Alk-NR_5R_6$ o $-O-Alk-NR_7R_8$, y R_2 es como se define anteriormente.

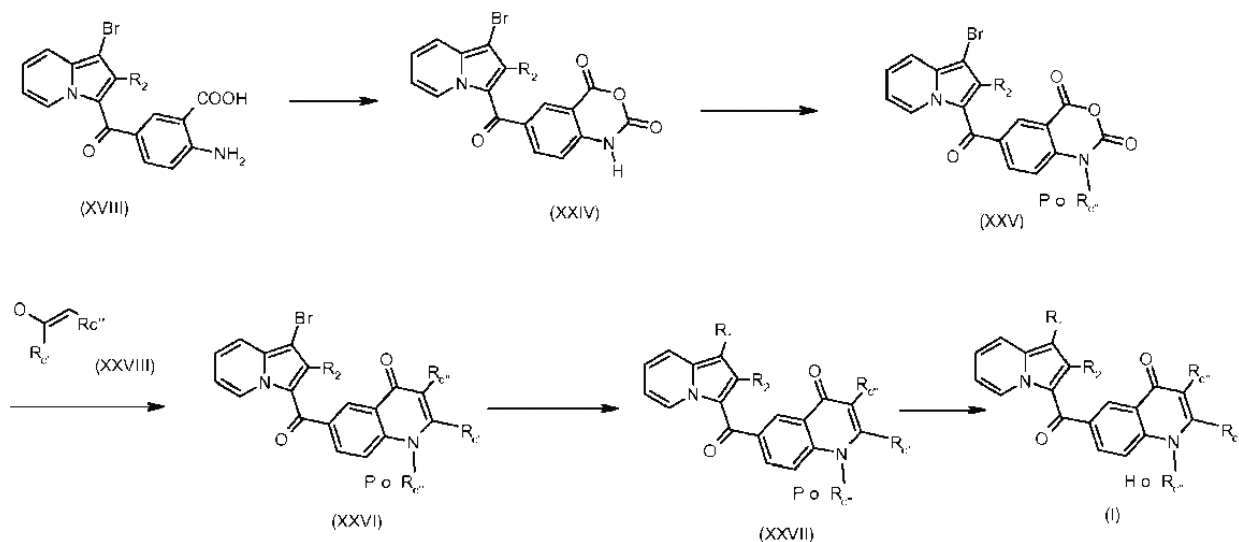
15 Esquema 5 (Método 5):



- El compuesto V se somete a una reacción de condensación a fin de obtener el compuesto XXI. El compuesto XXI se somete a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado $R_c''X$ o de un grupo protector a fin de obtener el compuesto XXII. El compuesto XXII se somete a una reacción de condensación con un derivado malónico a fin de obtener el compuesto XXIII, en el que R_c' y R_c son como se definen anteriormente. El
20 compuesto XXIII se somete a una reacción de desprotección a fin de obtener los compuestos de fórmula I en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente.

El Esquema 6 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (C) como se define anteriormente, y en la que R_1 representa un grupo arilo o heteroarilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, $-OR_5$, $-NR_5R_6$ o $-COOR_5$, y $R_{c'}$ representa preferentemente un alquilo, y $R_{c'}$ y R_2 son como se definen anteriormente.

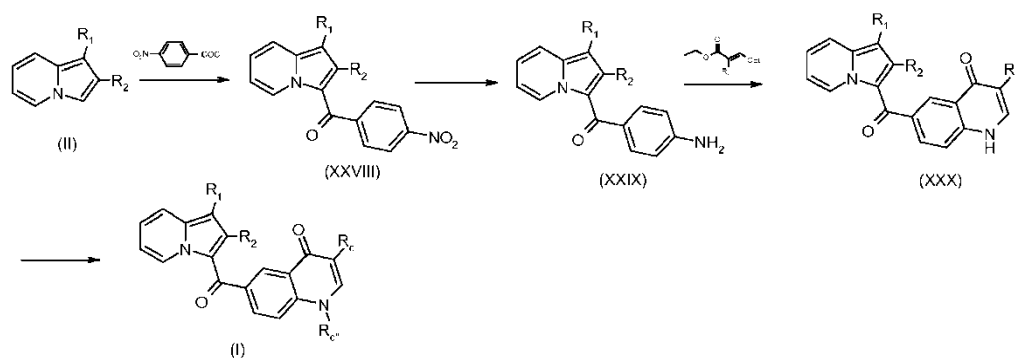
5 Esquema 6 (Método 6):



El compuesto XVIII se somete a una reacción de condensación a fin de obtener el compuesto XXIV. El compuesto XXIV se somete a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado R_cX o de un grupo protector a fin de obtener el compuesto XXV. El compuesto XXV se somete a una reacción de condensación con un derivado malónico a fin de obtener el compuesto XXVI, en el que $R_{c'}$ y R_c son como se definen anteriormente. El compuesto XXVI se somete, en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base, a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o de éster de fenilboronato o de éster de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki, a fin de obtener el compuesto de fórmula XXVII. El compuesto XXVII se somete a una reacción de desprotección a fin de obtener los compuestos de fórmula I en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente.

El Esquema 7 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (C), representando $R_{c'}$ un hidrógeno, y R_c y $R_{c'}$ son como se definen anteriormente, y en la que R_1 representa un hidrógeno o un grupo $-OR_5$, $-O-Alk-OR_5$, $-COOR_5$, $-O-Alk-COOR_5$, $-O-Alk-OR_5$, $O-Alk-NR_5R_6$ o $-O-Alk-NR_7R_8$, y R_2 es como se define anteriormente.

20 Esquema 7 (Método 7):



El compuesto de fórmula II, en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente, se condensa con cloruro de ácido 4-nitrobenzoico a fin de obtener el compuesto XXVIII. El compuesto XXVIII se somete a una reducción en presencia de hierro y de ácido acético a fin de obtener el compuesto XXIX. El compuesto XXIX se somete a una reacción de condensación a fin de obtener el compuesto XXX. El compuesto XXX se somete a una reacción de alquilación en presencia de un haluro $R_{c'X}$ y de una base a fin de obtener el compuesto de fórmula I en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente.

En los esquemas anteriores, los compuestos de partida y los agentes reaccionantes, cuando no se describe el método para prepararlos, están comercialmente disponibles o se describen en la bibliografía, o también se pueden preparar según métodos que se describen allí o que son conocidos por los expertos en la técnica.

5 Un objeto de la invención, según otro de sus aspectos, es también los compuestos de fórmulas (I) a (XXX) definidos anteriormente. Estos compuestos son de uso como intermedios sintéticos para los compuestos de fórmula (I).

Los siguientes ejemplos describen la preparación de ciertos compuestos según la invención. Estos ejemplos son no limitantes, e ilustran meramente la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados se refieren a los dados en la tabla aquí en lo sucesivo, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

10 Los agentes reaccionantes e intermedios, cuando su preparación no se explica, son conocidos en la bibliografía o están comercialmente disponibles. Algunos intermedios que son de uso para preparar los compuestos de fórmula I también pueden servir como productos finales de fórmula (I), como será manifiesto en los ejemplos dados aquí en lo sucesivo. De forma similar, algunos compuestos de fórmula (I) de la invención pueden servir como intermedios que son de uso para preparar otros compuestos de fórmula (I) según la invención.

15 A título de ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan de los siguientes compuestos:

2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}-N,N'-dimetilacetamida,

2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-quinazolin-3(2*H*)-il}-N,N'-dimetilacetamida,

6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

20 ácido 3-{3-(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)carbonil}-2-metilindolizin-1-il}benzoico,

ácido {6-[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}-acético,

{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}oxi)acetato de etilo,

3-amino-6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metilquinazolin-4(3*H*)-ona,

25 ácido 3-{2-metil-3-[(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]indolizin-1-il}benzoico,

6-[(1(2-metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-propilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico,

ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico,

6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-*N*-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida,

30 *N*-1-dimetil-6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida,

hidrocloruro de *N*-1-dimetil-6-[[2-metil-1-(piridin-4-il)indolizin-3-il]carbonil]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxamida.

Abreviaturas

- DMF: N,N-dimetilformamida

35 - THF: tetrahidrofurano

- DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

- HBTU: hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio

- DIEA: Diisopropiletilamina

- DME: Éter dimetílico de etilenglicol

40 - TOTU: tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio

Los análisis de RMN se llevaron a cabo en instrumentos Bruker Avance 250MHz, 300MHz y 400MHz.

- Los puntos de fusión se midieron en un instrumento Buchi B-450.

- Los análisis de espectrometría de masas se llevaron a cabo en un instrumento Waters Alliance 2695 (UV: PDA996, MS: LCZ), Alliance 2695 (UV: PDA 996, MS: ZQ (simple Quad) ZQ1), Alliance 2695 (UV: PDA 996, MS: ZQ (simple Quad) ZQ2), Waters UPLC Acquity (UV: Acquity PDA, MS: SQD (simple Quad) SQW), Agilent MSD, Waters ZQ, o Waters SQD.

5 Ejemplo 1: (Compuesto nº 35)

2-{6-[(1-Metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}-N,N'-dimetilacetamida

2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

- Se añaden 1,51 ml (24,26 mmoles) de yoduro de metilo, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 8 g (23,1 mmoles) de la sal sódica de ácido 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico (descrito en el documento WO 03/084956) en 130 ml de DMF. Después de agitar durante 1 hora, se añade agua. El precipitado formado se separa por filtración, se enjuaga con agua, y entonces se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 7,17 g de un sólido amarillo.

MH+: 339

2-({[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]carbamoil}amino)-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

- Se añaden 0,798 g (2,69 mmoles) de trifosgeno diluido en 10 ml de dioxano, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 1,3 g (3,84 mmoles) de 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 50 ml de dioxano. Después de agitar durante 1 hora, se añaden 1,25 g (7,68 mmoles) de acetato de N,N-dimetilglicinamida y 2,68 ml (19,21 mmoles) de trietilamina. El medio de reacción se agita toda la noche a temperatura ambiente y entonces se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y entonces se concentra a presión reducida. Se obtienen 1,8 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 228°C

MH+ = 467

2-{6-[(1-Metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidro-quinazolin-3(2*H*)-il}-N,N'-dimetilacetamida

- Se añaden 0,69 ml (4,63 mmoles) de DBU, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, a 1,8 g (3,86 mmoles) de 2-({[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]carbamoil}amino)-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 25 ml de THF. El medio de reacción se agita toda la noche a temperatura ambiente. El THF se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y entonces se concentra a presión reducida. El sólido amarillo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5). La espuma naranja obtenida se recoge en una cantidad mínima de metanol. Después de la adición de agua, el precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua, y entonces se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 1,14 g de un polvo amarillo.

Punto de fusión: 290°C

MH+ = 435

- ¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1.82 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 6.95 (t, J=6.85 Hz, 1 H), 7.19-7.24 (m, 1 H), 7.32 (d, J=8.43, 1 H), 7.66 (d, J=8.87 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=8.47 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 9.53 (d, J=7.26 Hz, 1 H), 11.83 (s, 1 H).

Ejemplo 2: (Compuesto nº 68)

- 2-{6-[(1-Metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}-N,N'-dimetilacetamida

- Se añaden 0,04 ml (0,69 mmoles) de yoduro de metilo y 0,225 g (0,69 mmoles) de carbonato de cesio, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 0,150 g (0,35 mmoles) de 2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}-N,N'-dimetilacetamida en 5 ml de DMF. El medio de reacción se agita durante 2,5 horas a temperatura ambiente, y entonces se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y entonces se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5). El sólido obtenido se recoge en una cantidad mínima de metanol. Después de la adición de agua, el precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua, y entonces se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 0,135 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 276°C

MH+: 449

¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

5 1.82 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.97 (t, J=7.05 Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.62 (d, J=8.75 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.75 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.67 Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.19 Hz, 1H), 9.75 (d, J=7.13 Hz, 1H).

Ejemplo 3: (Compuesto nº 36)

6-[(1-Metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidro-quinazolin-3(2*H*)-il}acetato de metilo

10 Se añaden 1,22 g (4,14 mmoles) de trifosgeno diluido en 15 ml de dioxano, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 2 g (5,91 mmoles) de 2-amino-5-[(1-metoxiindolizin-3-il)carbonil]benzoato de etilo en 65 ml de dioxano. El medio de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, y entonces se añaden 1,48 g (11,82 mmoles) de glicinato de metilo y 4,12 ml (29,55 mmoles) de trietilamina. El medio de reacción se agita durante 18 horas y entonces se añaden 1,08 g (5,91 mmoles) de DBU. Después de agitar durante 24 horas, el medio se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y entonces se concentra a presión reducida. El sólido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5). El sólido obtenido se recrystaliza, en condiciones calientes, en metanol. Se obtienen 1,5 g de un sólido amarillo.

20 Punto de fusión: 253°C

MH+ = 422

6-[(1-Metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

25 Se añaden 0,14 g (0,37 mmoles) de HBTU, 0,21 ml (1,23 mmoles) de DIEA y entonces 0,18 g (1,23 mmoles) de (1*E*)-*N*'-hidroxietanimidamida, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 0,1 g (0,25 mmoles) de {6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}acetato de metilo en 5 ml de DMF. El medio de reacción se calienta a 90°C durante 24 horas. Tras la hidrólisis con agua, el medio de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y entonces con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y entonces se concentra a presión reducida. El sólido amarillo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5). Se obtienen 0,046 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 176°C

MH+: 446

¹H-RMN (D6-DMSO, 500 MHz) δ ppm:

35 1.82 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.96 (t, J=7.04 Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.35 (d, J=8.48 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.81 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.32 Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.92 Hz, 1H), 9.54 (d, J=7.43 Hz, 1H), 12.01 (s, 1H).

Ejemplo 4: (Compuesto nº 14)

Sal sódica de ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]-2-metilindolizin-1-il}benzoico

2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

40 Se añaden 0,492 g (2,73 mmoles) de *N*-bromosuccinimida, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 0,812 g (2,6 mmoles) de 2-amino-5-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 17 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita durante 2 horas, y entonces se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y entonces con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y entonces se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano. Se obtienen 0,9 g de un sólido amarillo.

MH+: 387, 389

2-amino-5-({1-[3-(metoxicarbonil)fenil]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoate de metilo

Se añaden 0,229 g (1,27 mmoles) de ácido [3-(metoxicarbonil)fenil]borónico, 0,492 g (2,12 mmoles) de fosfato potásico dihidratado y 0,024 g (0,02 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, en una atmósfera de argón a temperatura ambiente, a 0,410 g (1,06 mmoles) de 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 8 ml de una mezcla de DME/H₂O (5/1). El medio de reacción se calienta a 90°C durante 18 horas. El medio de reacción se extrae con diclorometano, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y entonces se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano. Se obtienen 309 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 232°C

MH⁺: 443

5-({1-[3-(metoxicarbonil)fenil]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)-2-[(propilcarbamoil)amino]benzoato de metilo

Se añaden 0,143 mg (0,47 mmoles) de trifosgeno diluido en 2 ml de dioxano, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 308 mg (0,68 mmoles) de 2-amino-5-({1-[3-(metoxicarbonil)fenil]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo en 5,6 ml de dioxano. El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y entonces se añaden 0,28 ml (2,03 mmoles) de trietilamina, y 0,11 ml (1,35 mmoles) de n-propilamina diluida en 4 ml de dioxano. Después de agitar durante 2 horas, el medio de reacción se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico, y entonces con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5).

Se obtienen 215 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 143°C

MH⁺: 496

Sal sódica del ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)carbonil]-2-metilindolizin-1-il}benzoico

Se añaden 0,96 ml (0,96 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, a 0,203 mg (0,39 mmoles) de 5-({1-[3-(metoxi-carbonil)fenil]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)-2-[(propilcarbamoil)amino]benzoato de metilo en 4 ml de metanol. El medio de reacción se pone a reflujo durante 7 horas.

El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua, y se seca a presión reducida a 50°C toda la noche.

Se añaden 0,31 ml (0,31 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, a 0,158 g (0,33 mmoles) del sólido obtenido. El medio de reacción se agita durante una hora, y entonces se añade éter diisopropílico. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con éter diisopropílico, y entonces se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 155 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 361 °C

MH⁺: 504

¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

0.88 (t, J=7.97 Hz, 3H), 1.52-1.64 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 3.80-3.88 (m, 2H), 6.94 (t, J=6.78 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.38 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.34 (d, J=7.58 Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.58 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.78 Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.92-7.95 (m, 1H), 8.17 (d, J=2 Hz, 1H), 9.33 (d, J=7.58 Hz, 1H).

Ejemplo 5: (Compuesto nº 24)

Sal sódica del ácido {6-[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}acético

6-[(1-Metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]-2-fenil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

Se añaden 2,25 ml (16,12 mmoles) de trietilamina y 3 g (13,44 mmoles) de 1-metoxi-2-fenilindolizina (según el método descrito en el documento WO 03/084956) diluida en 20 ml de dicloroetano, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 4,22 g (14,78 mmoles) de ácido 4-oxo-2-fenil-4H-3,1-benzoxazin-6-carboxílico (descrito en el documento WO 06/097625) en 100 ml de dicloroetano. Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra, y se enjuaga con dicloroetano. El filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra a presión reducida. El residuo se filtra a través de una pasta de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano. Se obtienen 4,4 g de un sólido amarillo.

MH+: 473

Ácido 2-amino-5-[(1-metoxiindolizin-3-il)carbonil]benzoico

- 5 Se añaden 1,56 g (27,94 mmoles) de hidróxido de potasio disueltos en 4 ml de agua, a temperatura ambiente, a 4,4 g (9,31 mmoles) de 6-[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]-2-fenil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona en 50 ml de N-metilpirrolidona. El medio de reacción se calienta a 80°C durante 24 horas. El medio de reacción se vierte en una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. El precipitado formado se separa por filtración y se enjuaga con agua. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5). Se obtienen 3,05 g de un sólido verde.

Punto de fusión: 106°C.

- 10 MH+: 387

2-amino-5-[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

- 15 Se añaden 0,54 ml (8,63 mmoles) de yoduro de metilo y 2,8 g (8,63 mmoles) de carbonato de cesio, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 3,03 g (7,84 mmoles) de ácido 2-amino-5-[(1-metoxiindolizin-3-il)carbonil]benzoico en 50 ml de DMF. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se añade agua. El precipitado formado se separa por filtración, se enjuaga con agua, y entonces se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano. Se obtienen 1,98 g de un sólido amarillo.

MH+: 401

{6-[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}acetato de etilo

- 20 Se añaden 0,208 g (0,7 mmoles) de trifosgeno diluido en 15 ml de dioxano, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 0,4 g (1 mmoles) de 2-amino-5-[(1-metoxiindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 50 ml de dioxano. Después de agitar durante 1 hora, se añaden 0,279 g (2 mmoles) de glicinato de etilo y 0,70 ml (5 mmoles) de trietilamina. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el medio de reacción se hidroliza con agua. Después de un periodo durante toda la noche a temperatura ambiente, la fase acuosa se extrae con diclorometano.
- 25 La fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y entonces se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5). Se obtienen 0,362 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 221°C

- 30 MH+ = 498

Sal sódica del ácido {6-[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}acético

Se añaden 0,75 ml (0,75 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, a 0,312 mg (0,63 mmoles) de {6-[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}acetato de etilo en 10 ml de metanol. El medio de reacción se pone a reflujo durante 7 horas.

- 35 El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua, y se seca a presión reducida a 50°C toda la noche.

Se añaden 0,52 ml (0,52 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, a 0,250 g (0,53 mmoles) del sólido obtenido. El medio de reacción se agita durante una hora y entonces se añade éter diisopropílico. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con éter diisopropílico, y entonces se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 0,237 g de un sólido amarillo.

- 40

Punto de fusión: 337°C

MH+: 470

¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

- 45 3.64 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 6.70 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 7.00-7.1 (m, 6H), 7.21-7.27 (m, 1 H), 7.49 (d, J=8.37 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=9.07 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=1.92 Hz, 1 H), 9.55 (d, J=7.15 Hz, 1H), 11.27 (s, 1H).

Ejemplo 6: (Compuesto nº 34)

{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidro-quinazolin-3(2*H*)-il}oxi}acetato de etilo

5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(prop-2-en-1-iloxi)-carbamoil]amino}benzoato de metilo

Se añaden 0,251 g (0,83 mmoles) de trifosgeno diluido en 3 ml de dioxano, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 0,4 g (1,18 mmoles) de 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 10 ml de dioxano. Después de agitar durante 2,5 horas, se añaden 0,267 g (2,36 mmoles) de O-prop-2-en-1-ilhidroxilamina y 0,82 ml (5,91 mmoles) de trietilamina. El medio de reacción se agita durante una hora y entonces se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y entonces se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra a presión reducida. Se obtienen 0,581 g de un sólido amarillo. MH+: 438

6-[(1-Metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-(prop-2-en-1-iloxi)-quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Se añaden 1,27 ml (1,27 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, a 0,370 mg (0,85 mmoles) de 5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(prop-2-en-1-iloxi)carbamoil]amino}benzoato de metilo en 5 ml de metanol. El medio de reacción se pone a reflujo durante 1 hora.

El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico.

La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano. Se obtienen 0,293 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 258°C

MH+: 406

3-hidroxi-6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Se añaden 0,15 ml (1,18 mmoles) de fenilsilano y 0,030 g (0,03 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, en una atmósfera inerte a 0°C, a 0,276 g (0,65 mmoles) de 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-(prop-2-en-1-iloxi)-quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en 7 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y entonces se filtra. El precipitado se enjuaga con diclorometano. El sólido se recoge en una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. Después de la adición de una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico, el precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua, y se seca a presión reducida toda la noche a 50°C. Se obtienen 0,208 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 300°C

MH+: 366

{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}oxi}acetato de etilo

Se añaden 0,11 ml (0,99 mmoles) de bromoacetato de etilo y entonces 0,14 ml (0,99 mmoles) de trietilamina, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, a 0,36 g (0,99 mmoles) de 3-hidroxi-6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en 12,5 ml de etanol. El medio de reacción se agita durante 18 horas y entonces se añaden 0,14 ml (0,99 mmoles) de trietilamina y 0,11 ml (0,99 mmoles) de bromoacetato de etilo. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 217 mg de un polvo amarillo.

MH+ = 452

Punto de fusión = 230°C

¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1.05-1.25 (t, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.16-4.22 (c, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.97-6.97 (t, 1 H), 7.20-7.24 (t, 1 H), 7.28-7.30 (d, 1 H), 7.65-7.67 (d, 1 H), 7.88-7.91 (d, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 9.52-9.54 (d, 1 H), 11.9 (s, 1 H).

Ejemplo 7: (Compuesto nº 51)

3-Amino-6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Se añaden 0,123 g (0,41 mmoles) de trifosgeno, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 0,2 g (0,6 mmoles) de 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 10 ml de dioxano. Después de agitar durante 10 minutos, se añaden 58 µl (1,2 mmoles) de hidrato de hidrazina y 0,4 ml (3 mmoles) de trietilamina. El medio de reacción se agita durante 3 horas y entonces se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y entonces se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5). Se obtienen 16 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 220°C

MH+ = 365

¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

5 1.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 6.95 (t, J=6.95 Hz, 1 H), 7.18-7.24 (m, 1 H), 7.31 (d, J=8.69 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.69 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=8.69 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 9.52 (d, J=6.95 Hz, 1 H), 1.90 (s, 1 H).

Ejemplo 8: (Compuesto nº 15)

6-[(1-Metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metilquinazolin-4(3H)-ona

6-[(1-Metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

10 0,100 g (0,31 mmoles) de ácido 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)-carbonil]benzoico (Ejemplo 150 descrito en el documento WO 03/084956) en 1 ml de anhídrido acético se ponen a reflujo durante 3 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida. Se obtienen 0,107 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 218°C

6-[(1-Metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metilquinazolin-4(3H)-ona

15 0,100 g (0,29 mmoles) de 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona en 2 ml de una disolución acuosa al 20% de amoníaco se calientan durante 2 horas a 50°C y entonces se hidrolizan con 3 ml de disolución acuosa al 10% de hidróxido de sodio y se leva hasta 50°C durante 2 horas. El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico, hasta pH = 9. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua y entonces se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (90/10). Se obtienen 67 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 290°C

MH+: 348 ¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

25 1.75 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.98 (t, J=7.07 Hz, 1 H), 7.22-7.27 (m, 1 H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.94 (d, J=8.19 Hz, 1H), 8.20(d, J=2.23 Hz, 1H), 9.61 (d, J=7.07 Hz, 1H), 12.39 (s, 1 H).

Ejemplo 9: (Compuesto nº 43)

Sal sódica del ácido 3-{2-metil-3-[(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-carbonil]indolizin-1-il}benzoico

Ácido 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico

30 Se añaden 4,92 ml (4,92 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, a 1,91 g (4,69 mmoles) de 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 30 ml de metanol. El medio de reacción se pone a reflujo durante 10 horas y entonces se hidroliza con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se enjuaga con éter diisopropílico y diclorometano, y se seca a presión reducida toda la noche a 50°C. Se obtienen 1,55 g de un sólido amarillo.

MH+: 374

Punto de fusión: 230°C

6-[(1-Bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metilquinazolin-4(3H)-ona

40 0,450 g (1,15 mmoles) de ácido 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-benzoico en 3,79 ml de anhídrido acético se ponen a reflujo durante 1,5 horas en una atmósfera inerte. El medio de reacción se concentra a presión reducida.

45 0,457 g (1,15 mmoles) del sólido obtenido en 8 ml de una disolución acuosa 0,5N de amoníaco en dioxano se calientan a 50°C durante 1 hora. Después de la adición de éter diisopropílico, el precipitado formado se separa por filtración, se enjuaga con agua, y entonces se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 182 mg de un sólido amarillo.

MH+: 348

3-{2-metil-3-[(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-carbonil]indolizin-1-il}benzoato de metilo

Se añaden 0,139 g (0,78 mmoles) de ácido [3-(metoxicarbonil)fenil]borónico, 0,321 g (1,29 mmoles) de fosfato potásico dihidratado disuelto en 0,81 ml de agua, y 0,0149 g (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, en una atmósfera de argón a temperatura ambiente, a 0,256 g (0,65 mmoles) de 6-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metilquinazolin-4(3*H*)-ona en 9 ml de DMF. El medio de reacción se calienta en microondas a 150°C durante 15 minutos. Tras diluir con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico y después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y entonces se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/2). Se obtienen 172 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 232°C

MH+: 452

Sal sódica del ácido 3-{2-metil-3-[(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]indolizin-1-il}benzoico

Se añaden 0,45 ml (0,45 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, a 0,171 g (0,38 mmoles) de 3-{2-metil-3-[(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]indolizin-1-il}benzoato de metilo en 4 ml de metanol. El medio de reacción se pone a reflujo durante 10 horas y entonces se hidroliza con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se enjuaga con agua, y entonces se seca a presión reducida toda la noche a 50°C. Se añaden 0,12 ml (0,12 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, a 0,056 g del sólido obtenido, en 4 ml de metanol. El medio de reacción se agita durante una hora y entonces se añade éter diisopropílico. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con éter diisopropílico, y entonces se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 58 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 344°C

MH+: 438

¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1.83 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.04 (t, J=6.70 Hz, 1 H), 7.25-7.44 (m, 3H), 7.55 (d, J=8.04 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=6.70 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.04 (d, J=8.04 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 9.59 (d, J=6.70 Hz, 1 H), 12.53 (s, 1 H).

Ejemplo 10: (Compuesto nº 48)6-[[1(2-Metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil]-3-propilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

2-amino-5-[[1-hidroxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil]benzoato de metilo

Se añaden 0,365 mg (5,79 mmoles) de formiato de amonio y 0,102 g (0,1 mmoles) de paladio sobre carbono (10%), a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, a 0,8 g (1,93 mmoles) de 2-amino-5-[[1-(benzyloxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil]benzoato de metilo en 30 ml de DMF. El medio de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y entonces se filtra. El paladio se enjuaga con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra a presión reducida.

Se obtiene un aceite verde.

MH+: 325

2-amino-5-[[1-(2-metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil]-benzoato de metilo

Se añaden 0,161 g (1,16 mmoles) de 1-bromo-2-metoxietano y 0,359 mg (1,16 mmoles) de carbonato de cesio, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 0,313 g (0,97 mmoles) de 2-amino-5-[[1-(hidroxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 10 ml de DMF. El medio de reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, se hidroliza con agua, y entonces se acidifica con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y entonces se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5). Se obtienen 150 mg de un aceite amarillo.

MH+: 383

5-[[1-(2-metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil]-2-[(propilcarbamoil)amino]benzoato de metilo

- 5 Se añaden 0,108 g (0,37 mmoles) de trifosgeno diluido en 1 ml de dioxano, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 0,2 g (0,52 mmoles) de 2-amino-5-[[1-(2-metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil]benzoato de metilo en 5 ml de dioxano. El medio de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y entonces se añaden 0,22 ml (1,57 mmoles) de trietilamina y 0,09 ml (1,05 mmoles) de n-propilamina. Después de agitar durante 18 horas, el medio de reacción se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5). Se obtienen 170 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 125°C

- 10 MH+: 468

6-[[1(2-Metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil]-3-propilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Se añaden 0,44 ml (0,44 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, a 0,17 g (0,36 mmoles) de 5-[[1-(2-metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil]-2-[[propilcarbamoil]amino]benzoato de metilo en 5 ml de metanol. El medio de reacción se pone a reflujo durante 7 horas.

- 15 El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua, y se seca a presión reducida a 50°C toda la noche.

Se obtienen 79 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 215°C

MH+: 436

- 20 ¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

0.89 (t, J=7.17 Hz, 3H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.83-3.90 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 2H), 6.95 (t, J=7.17 Hz, 1 H), 7.19-7.24 (m, 1 H), 7.27 (d, J=8.44 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8.86 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.44 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=2.11 Hz, 1H), 9.51 (d, J=7.17 Hz, 1H), 1.7 (s, 1H).

Ejemplo 11: (Compuesto nº 62)

- 25 Sal sódica del ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

(1-Metoxi-2-metilindolizin-3-il)(4-nitrofenil)metanona

- 30 Se añaden 1,8 ml (12,92 mmoles) de trietilamina, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, a 1,7 g (10,77 mmoles) de 1-metoxi-2-metilindolizina en 15 ml de dicloroetano, seguido, gota a gota, de 2,2 g (11,85 mmoles) de cloruro de ácido 4-nitrobenzoico. El medio de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, se hidroliza con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y entonces se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, y entonces se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se lava con éter dietílico. Se obtienen 3 g de un sólido naranja.

MH+: 311

- 35 Punto de fusión: 151°C

(4-Aminofenil)(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il) metanona

- 40 Se añaden 1,93 g (34,46 mmoles) de hierro y 8,21 ml (143,57 mmoles) de ácido acético glacial a 2,97 g (9,57 mmoles) de (1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)(4-nitrofenil)metanona en 120 ml de una mezcla 2/1 de agua y etanol. El medio de reacción se calienta a 80°C durante 3 horas. El medio de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, y entonces se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (90/10). Se obtienen 2,58 g de un sólido amarillo.

MH+: 281

- 45 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se añaden 0,36 ml de etoximetilen malonato de dietilo, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 0,4 g (1,43 mmoles) de (4-aminofenil)(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)metanona en 6 ml de tolueno. El medio de reacción se calienta a 110°C durante 1 h 45 y entonces se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en 8,2 ml de éter difenílico y entonces se calienta a 230°C durante 1 h 20. Después de la adición de éter diisopropílico y

pentano a temperatura ambiente, el precipitado formado se separa por filtración y se enjuaga con pentano. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (90/10). Se obtienen 142 mg de un polvo amarillo.

Punto de fusión: 271°C

5 MH+: 405

6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo

Se añaden 3,8 g (27,89 mmoles) de carbonato de potasio y 1,74 ml (27,89 mmoles) de yoduro de metilo, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, a 10 g (23,24 mmoles) de 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo en 100 ml de DMF. El medio de reacción se calienta a 90°C durante 1 h 30. El medio de reacción se filtra a través de talco, se diluye con diclorometano, y entonces se lava con agua. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y entonces se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (90/10). Se obtienen 9,1 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 258°C

15 MH+: 419

Ssal sódica del ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

Se añaden 0,34 ml (0,34 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, a 0,348 g (0,83 mmoles) de 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo en 4 ml de una mezcla de t-butanol y agua (1/1). El medio de reacción se pone a reflujo durante 2 horas.

20 El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5).

Se añaden 0,56 ml (0,56 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio a 0,231 g del sólido obtenido, en 4 ml de metanol. El medio de reacción se agita durante una hora y entonces se añade éter dietílico. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con éter dietílico y entonces se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 265 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 258°C

MH+: 391

¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

30 1.75 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.96 (t, J=6.43 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=6.89, 1 H), 7.66 (d, J=8.72 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=8.27 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=8.27 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 9.57 (d, J=7.35 Hz, 1 H).

Ejemplo 12: (Compuesto nº 73)

Sal sódica del ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

6-[(1-Metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-prop-2-en-1-il-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-diona

35 Se añaden 0,5 ml (5,71 mmoles) de bromuro de alilo y 0,19 g (4,28 mmoles) de hidrurro de sodio a 60%, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 1 g (2,85 mmoles) de 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-diona en 15 ml de DMF. El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y entonces se concentra a presión reducida. Después de la adición de hielo al residuo, el precipitado formado se separa por filtración, se enjuaga con agua, y se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 0,773 g de un sólido amarillo.

MH+: 391

6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1-prop-2-en-1-il-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo

45 Se añaden 0,49 ml (3,80 mmoles) de acetoacetato de etilo diluido en 20 ml de DMF anhidra, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 0,66 g (1,52 mmoles) de 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-prop-2-en-1-il-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-diona en 30 ml de DMF. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche y entonces se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y entonces se concentra a presión reducida.

El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5). Se obtienen 0,441 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 101°C

MH+: 459

5 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo

Se añaden 6,7 mg (0,02 mmoles) de dicloro(2,6,10-dodecatrien)-1,12-diil rutenio (IV), a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, a 0,307 (0,67 moles) de 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1-prop-2-en-1-il-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo en 12 ml de una mezcla de DMFt-butanol y agua (1/1). El medio de reacción se calienta en microondas durante 30 minutos a 120°C, y entonces se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra a presión reducida. El precipitado obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5). Se obtienen 94 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 257°C

15 MH+: 419

Sal sódica del ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

Se añaden 0,32 ml (0,32 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, a 0,066 g (0,16 mmoles) de 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo en 4 ml de etanol. El medio de reacción se pone a reflujo durante 2 horas.

20 El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5).

25 Se añaden 0,04 ml (0,04 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio a 0,019 g del sólido obtenido, en 2 ml de metanol. El medio de reacción se agita durante una hora y entonces se añade éter dietílico. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con éter dietílico y entonces se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 16 mg de un sólido amarillo.

MH+: 391

¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

30 1.79 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.91 (t, J=6.28 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.70 Hz, 1 H), 7.61-7.77 (m, 3H), 8.31 (s, 1 H), 9.50 (d, J=6.56 Hz, 1 H).

Ejemplo 13: (Compuesto nº 96)

6-[(1-Metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida

Ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

35 Se añaden 3,07 ml (37,09 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, a 3 g (7,42 mmoles) de 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo en 36 ml de una mezcla de t-butanol y agua (1/1). El medio de reacción se pone a reflujo durante 2 horas.

El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se enjuaga con acetato de etilo, con metanol y entonces con agua, y se seca a presión reducida toda la noche a 50°C. Se obtienen 1,8 g de un sólido amarillo verdoso.

40 Al mismo tiempo, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se enjuaga con éter, y se seca a presión reducida toda la noche a 50°C. Se obtienen 0,85 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 289°C

MH+: 377

45 6-[(1-Metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida

Se añaden 0,36 g (5,31 mmoles) de hidrocloreto de metilamina, 1,3 g (3,99 mmoles) de TOTU y 1,37 g (10,63 mmoles) de DIEA a 1 g (2,66 mmoles) de ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-

carboxílico en 23 ml de DMF anhidra. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 8 h. Se añaden 0,36 g (5,33 mmoles) de hidrocloreto de metilamina al medio de reacción. Después de 18 h a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza con una disolución 1N de HCl y entonces se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, y entonces se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (90/10). Se obtienen 0,06 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 324°C

MH+ = 390

10 ¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1.75 (s, 3 H) 2.86 (d, J=4.8 Hz, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 6.99 (td, J=6.9, 1.3 Hz, 1 H) 7.25 (ddd, J=8.8, 6.8, 0.9 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.96 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 9.61 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 9.70 - 9.82 (m, 1 H) 12.88 (s a, 1 H).

Ejemplo 14: (Compuesto nº 105)

15 N-1-Dimetil-6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida

(2-Metilindolizin-3-il)(4-nitrofenil)metanona

Se añaden 4,54 ml (32,52 mmoles) de trietilamina, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, a 3,56 g (27,14 mmoles) de 2-metilindolizina en 15 ml de dicloroetano, seguido, gota a gota, de 5,53 g (29,85 mmoles) de cloruro de ácido 4-nitrobenzoico. El medio de reacción se agita durante 18 h a temperatura ambiente, se hidroliza con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y entonces se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, y entonces se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se lava con éter dietílico. Se obtienen 5,69 g de un sólido amarillo.

MH+: 281

25 Punto de fusión: 149°C

(4-Aminofenil)(2-metilindolizin-3-il)metanona

Se añaden 5,66 g (86,57 mmoles) de zinc y 20,63 ml (360,71 mmoles) de ácido acético glacial a 6,74 g (24,05 mmoles) de (2-metilindolizin-3-il)(4-nitrofenil)metanona en 120 ml de una mezcla 2/1 de agua y etanol. El medio de reacción se calienta a 80°C durante 4 horas. Se añaden 0,57 g (8,7 mmoles) de zinc y 2,06 ml de ácido acético glacial. El reflujo se mantiene durante 1 hora. A temperatura ambiente, el medio de reacción se separa por filtración. El residuo obtenido se enjuaga con acetato de etilo y con metil THF. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, y entonces se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (90/10). Se obtienen 4,9 g de un sólido amarillo.

MH+: 251

Punto de fusión: 186°C

6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo

Se añaden 1,69 ml de etoximetilen malonato de dietilo, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a 1,83 g (6,8 mmoles) de (4-aminofenil)(2-metilindolizin-3-il)metanona en 23 ml de tolueno. El medio de reacción se calienta a 110°C durante 1 h 45 y entonces se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en 45 ml de éter difenílico y entonces se calienta a 230°C durante 30 minutos. Después de la adición de éter diisopropílico a temperatura ambiente, el precipitado formado se separa por filtración, se enjuaga con éter diisopropílico, con metanol y entonces con diclorometano, y se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 1,2 g de un polvo amarillo.

MH+: 375

Punto de fusión: 287°C

6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo

Se añaden 1,53 g (11,12 mmoles) de carbonato de potasio y 0,69 ml (11,12 mmoles) de yoduro de metilo, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, a 3,73 g (9,27 mmoles) de 6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-

dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo en 100 ml de DMF. El medio de reacción se calienta a 90°C durante 2 h. Se añaden 0,384 g (2,78 mmoles) de carbonato de potasio y 0,173 ml (2,78 mmoles) de yoduro de metilo, y entonces el calentamiento se continúa durante 40 minutos. El medio de reacción se hidroliza con agua y entonces se extrae con acetato de etilo y con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, y entonces se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (90/10). Se obtienen 3,15 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 232°C

MH+: 389

Ácido 6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

Se añaden 0,27 ml (3,22 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, a 0,5 g (1,29 mmoles) de 6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo en 9 ml de una mezcla de t-butanol y agua (1/1). El medio de reacción se pone a reflujo durante 1 hora, se acidifica con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico a temperatura ambiente, y entonces se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se enjuaga con éter y entonces se seca a presión reducida a 50°C. Se obtienen 448 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 308°C

MH+: 361

N-1-Dimetil-6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida

Se añaden 0,16 g (2,44 mmoles) de hidrocloreto de metilamina, 0,6 g (1,59 mmoles) de HBTU y 0,74 ml (4,27 mmoles) de DIEA a 0,44 g (1,22 mmoles) de ácido 6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico en 7 ml de DMF anhidra. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h 30. Se añaden 0,16 g (2,44 mmoles) de hidrocloreto de metilamina, 602 mg (1,29 mmoles) de HBTU y 0,74 ml (4,27 mmoles) de DIEA al medio de reacción. Después de 48 h a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y entonces se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, y entonces se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (90/10). Se obtienen 0,273 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 328°C

MH+ = 374

¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1.85 (s, 3 H) 2.86 (d, *J*=4.8 Hz, 3 H) 4.08 (s, 3 H) 6.53 (s, 1 H) 7.01 (td, *J*=6.9, 1.3 Hz, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.67 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.96 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 8.06 (dd, *J*=8.7, 2.1 Hz, 1 H) 8.48 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.92 (s, 1 H) 9.61 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H) 9.67 - 9.76 (m, 1H).

Ejemplo 15: (Compuesto nº 106)

Hidrocloreto de *N*-1-dimetil-6-[(2-metil-1-(piridin-4-il)indolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida

6-[(1-Bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-*N*-1-dimetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida

Se añaden 0,108 mg (0,6 mmoles) de *N*-bromosuccinimida, a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, a 0,188 g (0,5 mmoles) de *N*-1-dimetil-6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida en 6 ml de diclorometano. Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y entonces se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, y entonces se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (90/10). Se obtienen 0,217 g de un sólido amarillo.

MH+ = 453

N-1-Dimetil-6-[(2-metil-1-(piridin-4-il)indolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida

Se añaden 0,061 g (0,29 mmoles) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 0,178 g (0,72 mmoles) de fosfato potásico dihidratado y 0,0055 g (0,004 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, en una atmósfera de argón a temperatura ambiente, a 0,108 g (0,24 mmoles) de 6-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-*N*-1-dimetil-4-

oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida en 2,5 ml de DMF. El medio de reacción se calienta en microondas durante 15 minutos a 150°C. El medio de reacción se filtra a través de talco. El residuo obtenido se lava con diclorometano y con metanol. La fase orgánica se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (90/10). Se obtienen 53 mg de un sólido amarillo.

Este sólido se recoge en 2 ml de metanol. Se añaden 0,16 ml (0,16 mmoles) de una disolución 1N de HCl a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 5 minutos, se añade éter. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con éter, y entonces se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 55 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 228°C

MH+=451

¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1.99 (s, 3 H) 2.87 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 4.09 (s, 3 H) 7.20 (t, J=6.5 Hz, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 1 H) 7.93 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=8.9 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=5.6 Hz, 2 H) 8.19 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H) 8.65 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.83 (d, J=6.5 Hz, 2 H) 8.94 (s, 1 H) 9.46 (d, J=7.0 Hz, 1 H) 9.65 - 9.74 (m, 1 H).

La tabla que sigue ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención. En esta tabla:

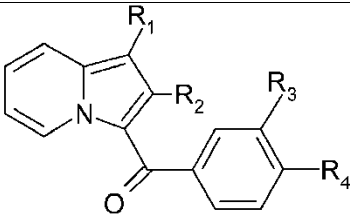
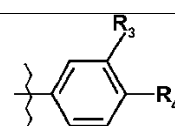
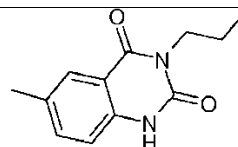
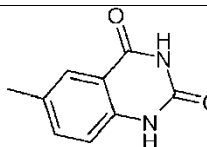
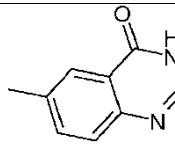
- Me y Et representan, respectivamente, grupos metilo y etilo;

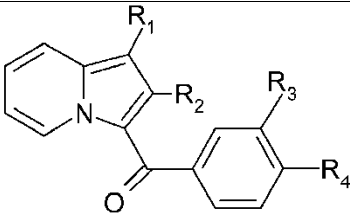
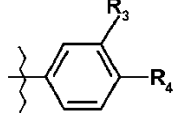
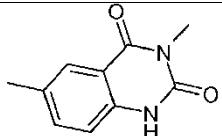
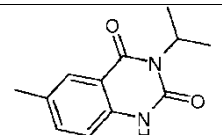
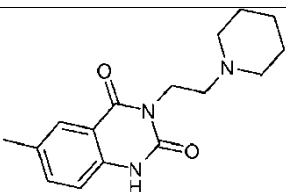
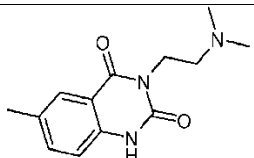
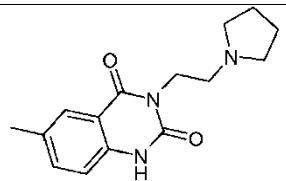
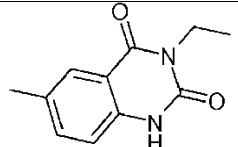
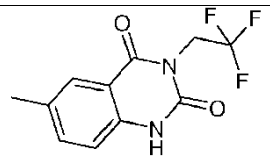
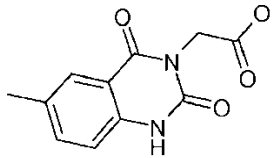
- las líneas onduladas representan enlaces unidos al resto de la molécula;

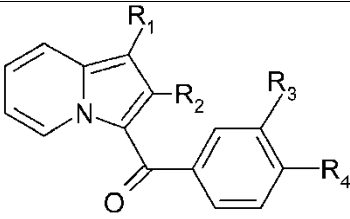
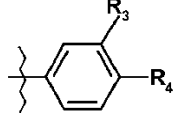
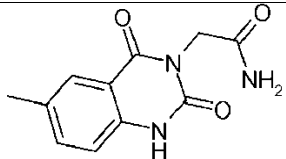
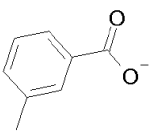
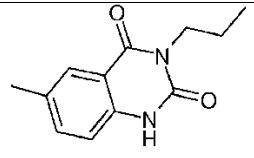
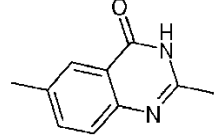
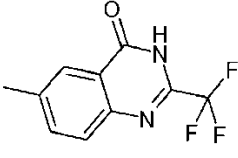
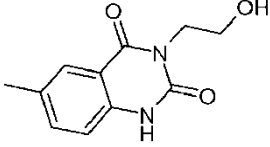
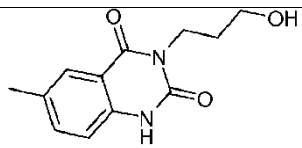
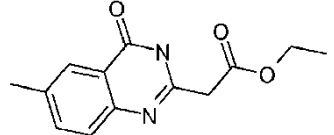
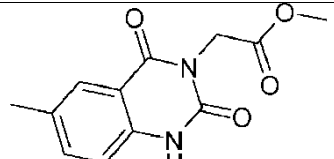
- P.f. representa el punto de fusión del compuesto, expresado en grados Celsius;

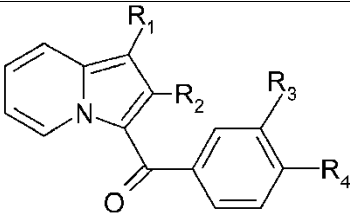
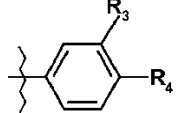
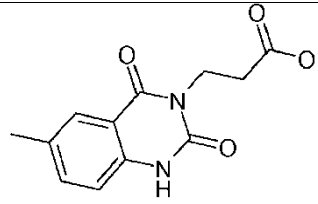
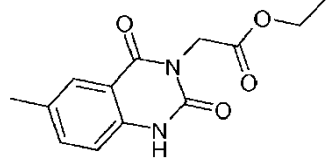
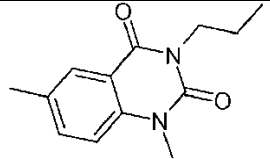
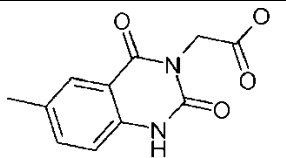
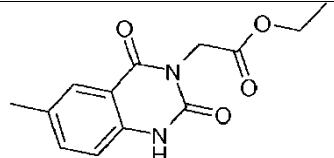
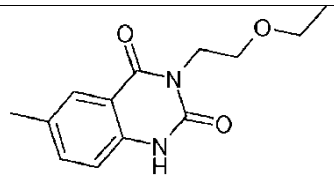
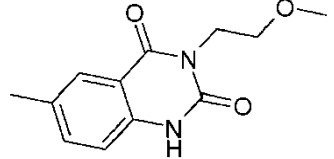
- M+H⁺ representa la masa del compuesto, obtenida mediante LC-MS (cromatografía de líquidos – espectroscopía de masas).

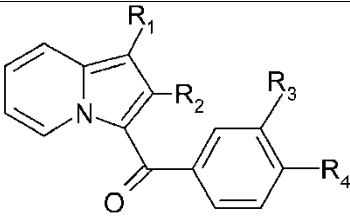
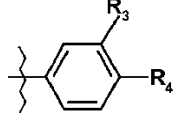
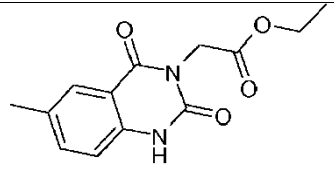
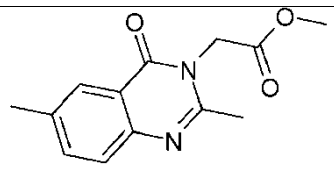
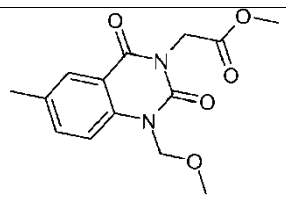
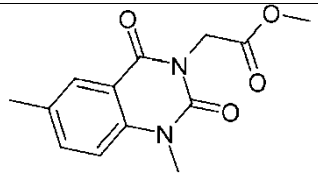
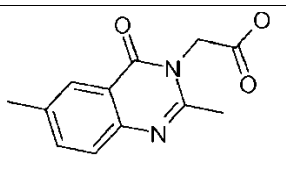
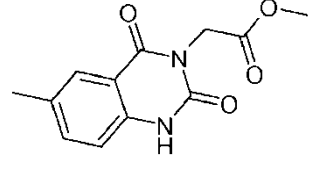
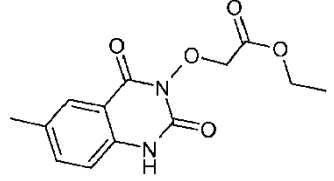
Tabla

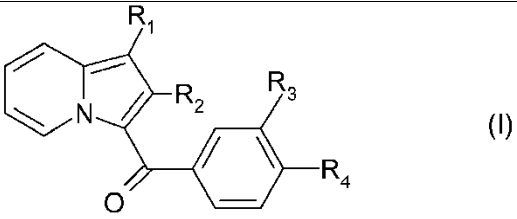
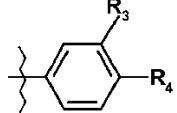
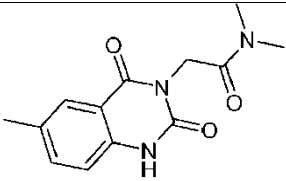
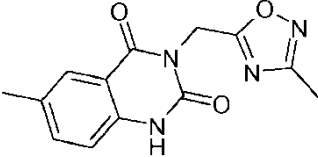
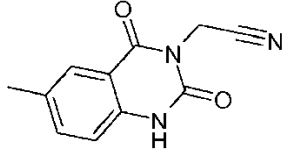
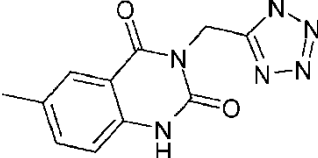
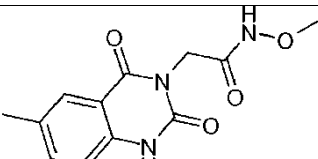
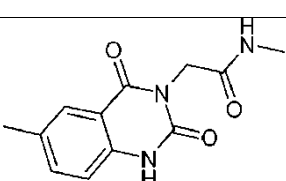
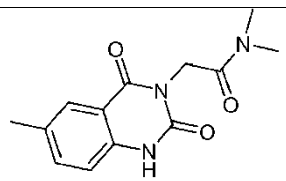
 (I)						
Nº	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
1	-OMe	Me		/	292	392
2	-OMe	Me		/	343	350
3	-OMe	Me		/	285	334

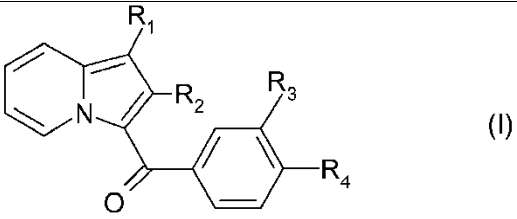
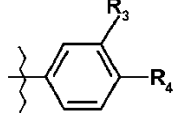
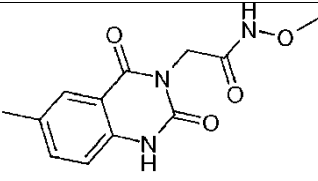
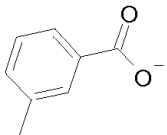
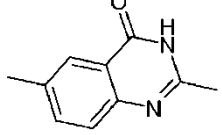
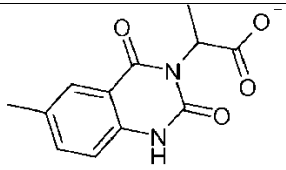
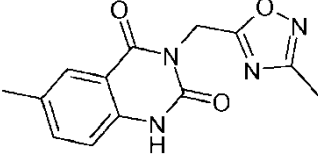
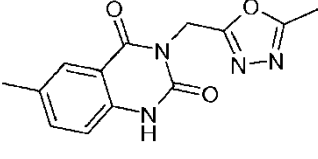
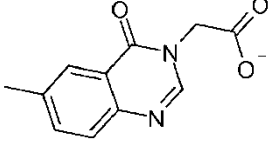
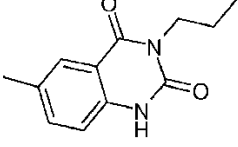
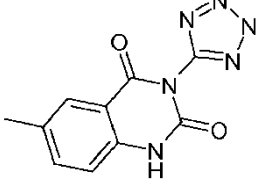
 (I)						
N°	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
4	-OMe	Me		/	298	364
5	-OMe	Me		/	277	392
6	-OMe	Me		HCl	268	461
7	-OMe	Me		/	260	421
8	-OMe	Me		HCl	255	447
9	-OMe	Me		/	317	378
10	-OMe	Me		/	345	432
11	-OMe	Me		Na	351	408

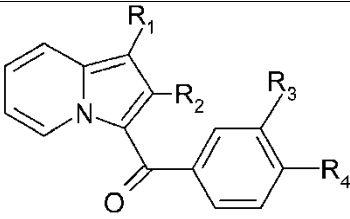
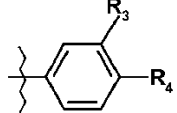
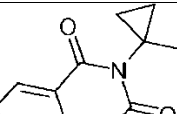
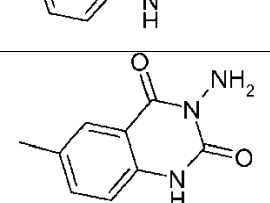
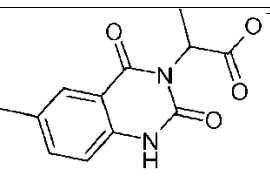
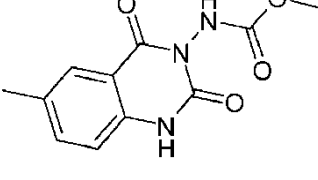
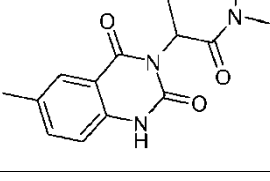
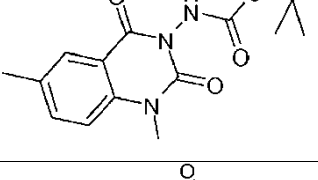
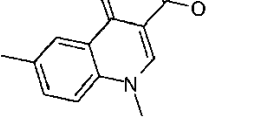
 (I)						
N°	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
13	-OMe	Me		/	313	407
14		Me		Na	361	482
15	-OMe	Me		/	287	348
16	-OMe	Me		/	291	402
17	-OMe	Me		/	294	394
18	-OMe	Me		/	292	408
19	-OMe	Me		/	211	420
20	-OMe	Me		/	254	422

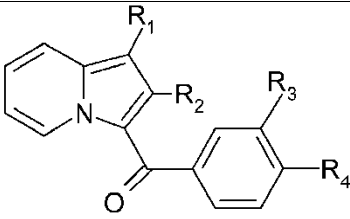
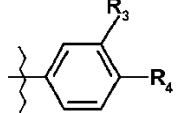
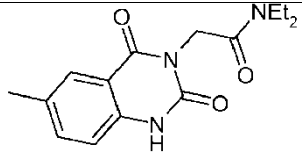
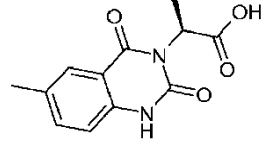
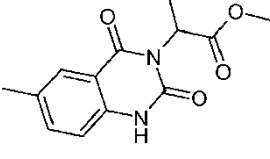
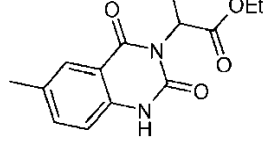
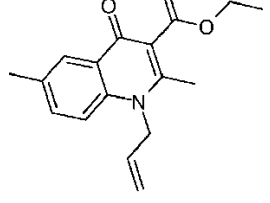
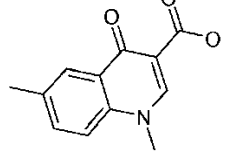
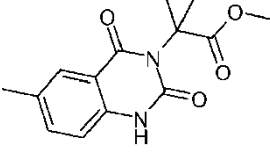
 (I)						
N°	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
21	-OMe	Me		Na	333	422
22	fenilo	Me		/	246	482
23	-OMe	Me		/	147	406
24	-OMe	fenilo		Na	337	470
25	-OMe	fenilo		/	220	498
26	-OMe	Me		/	213	422
27	-OMe	Me		/	266	408

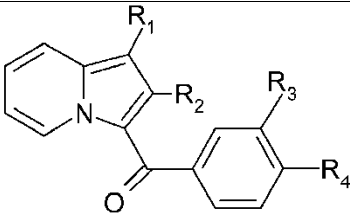
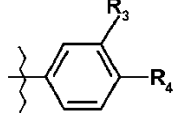
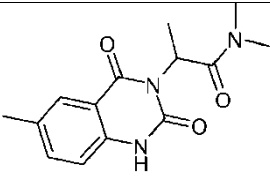
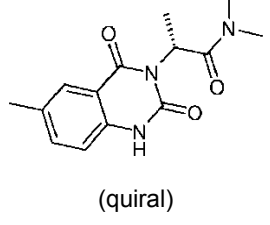
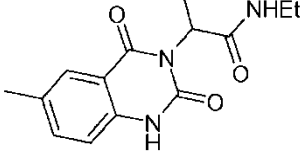
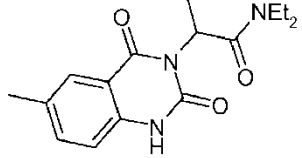
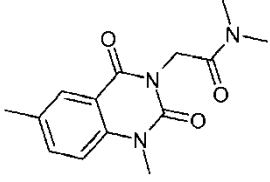
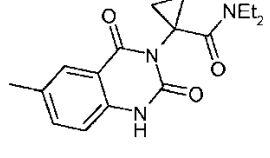
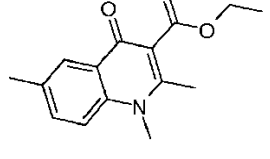
 (I)						
N°	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
28	-OMe	Me		/	230	436
29	-OMe	Me		/	191	420
30	-OMe	Me		/	149	466
31	-OMe	Me		/	176	436
32	-OMe	Me		Na	344	406
33	-OMe	fenilo		/	250	484
34	-OMe	Me		/	230	452

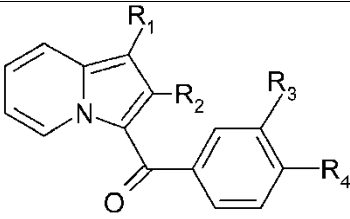
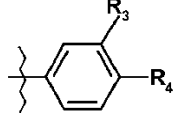
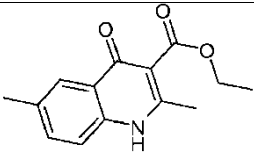
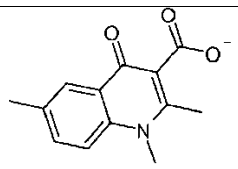
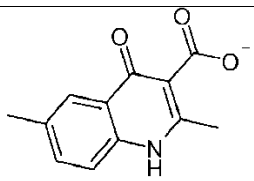
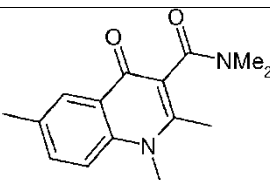
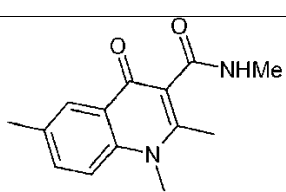
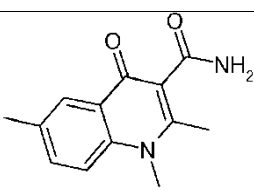
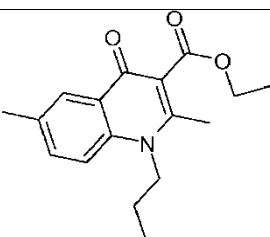
 (I)						
N°	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
35	-OMe	Me		/	290	435
36	-OMe	Me		/	176	446
37	-OMe	Me		/	145	389
38	-OMe	Me		Na	339	432
39	-OMe	Me		/	297	437
40	-OMe	fenilo		/	353	483
41	-OMe	fenilo		/	313	497

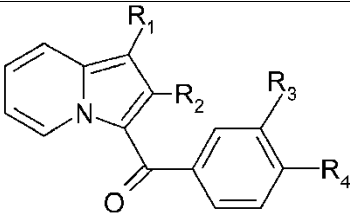
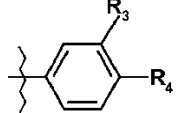
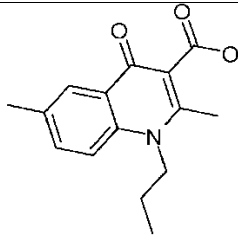
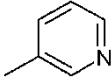
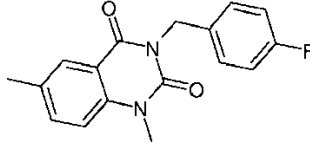
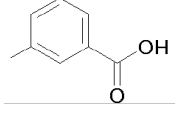
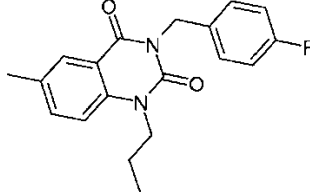
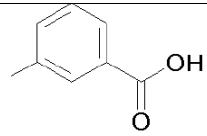
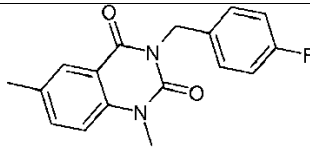
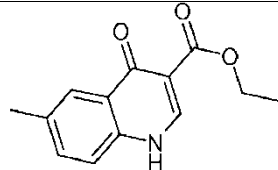
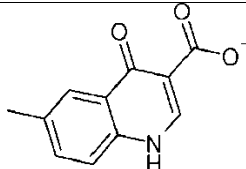
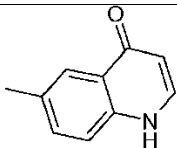
 (I)						
N°	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
42	-OMe	fenilo		/	274	499
43		Me		Na	344	438
44	-OMe	fenilo		Na	304	484
45	-OMe	fenilo		/	228	508
46	-OMe	Me		/	267	446
47	-OMe	Me		Na	310	392
48	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	Me		/	215	436
49	-OMe	Me		Na	/	418

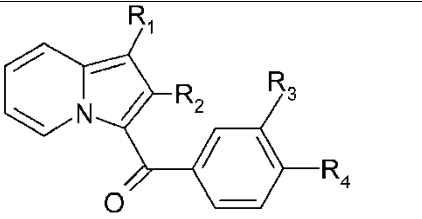
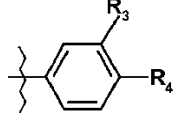
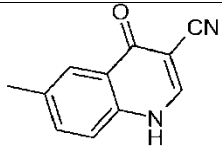
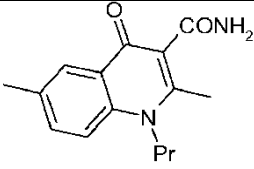
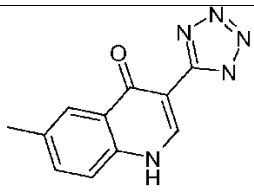
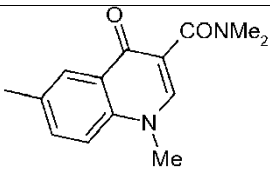
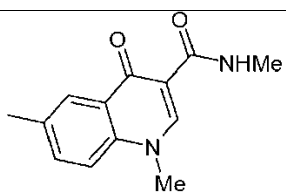
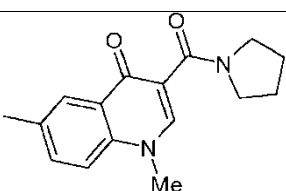
 (I)						
N°	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
50	-OMe	fenilo		Na	321	496
51	-OMe	Me		/	220	365
52	-OMe	Me		Na	283	422
53	-OMe	Me		/	266	423
54	-OMe	Me		/	268	449
55	-OMe	Me		/	226	479
56	-OMe	Me		/	262	419

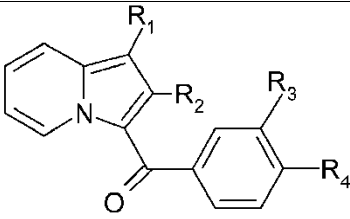
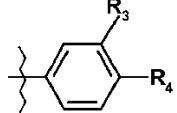
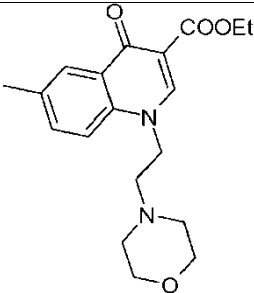
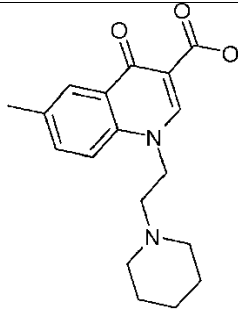
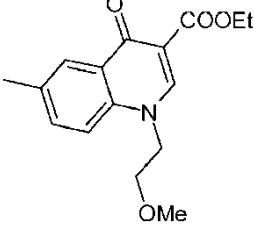
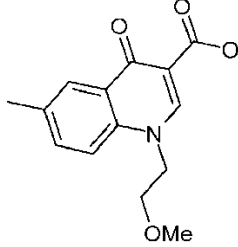
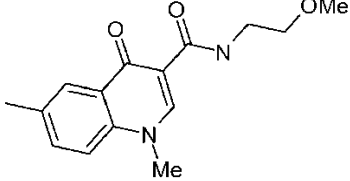
 (I)						
N°	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
57	-OMe	fenilo		/	236	525
58	-OMe	fenilo	 (quiral)	/	249	484
59	-OMe	Me		/	249	436
60	-OMe	fenilo		/	/	512
61	-OMe	Me		/	101	459
62	-OMe	Me		Na	258	391
63	-OMe	Me		/	150	450

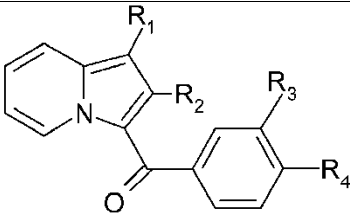
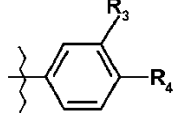
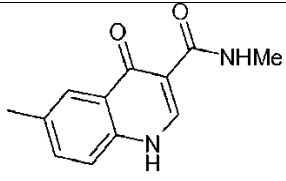
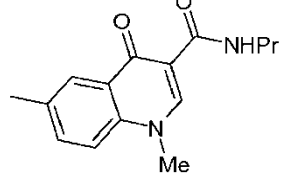
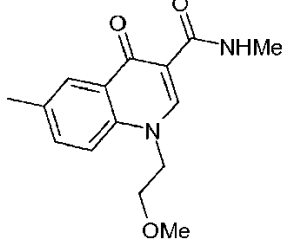
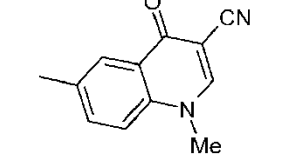
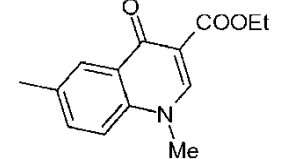
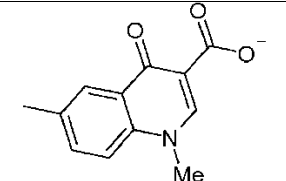
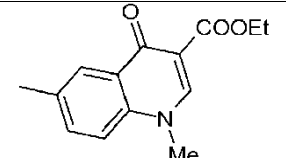
 (I)						
N°	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
64	-OMe	fenilo		/	265	511
65	-OMe	fenilo	 (quiral)	/	225	511
66	-OMe	fenilo		/	307	511
67	-OMe	fenilo		/	324	539
68	-OMe	Me		/	276	449
69	-OMe	Me		/	290	461
70	-OMe	Me		/	/	433

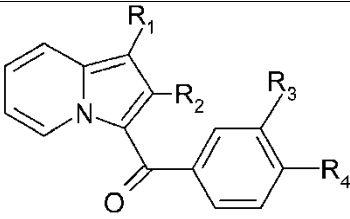
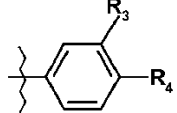
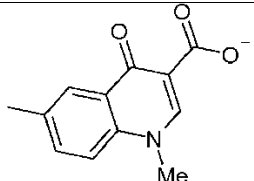
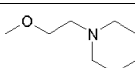
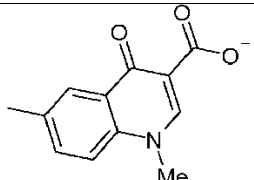
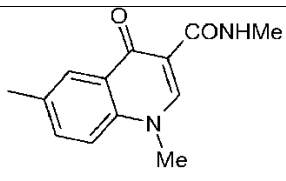
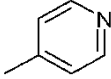
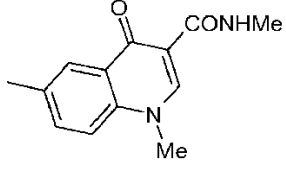
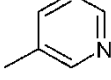
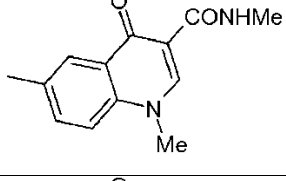
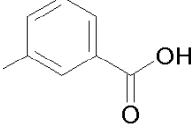
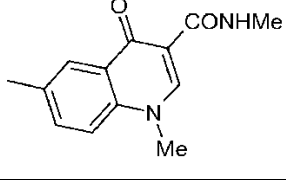
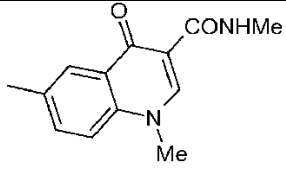
 (I)						
N°	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
71	-OMe	Me		/	257	419
72	-OMe	Me		Na	254	405
73	-OMe	Me		Na	/	391
74	-OMe	Me		/	268	432
75	-OMe	Me		/	258	418
76	-OMe	Me		/	313	404
77	-OMe	Me		/	91	461

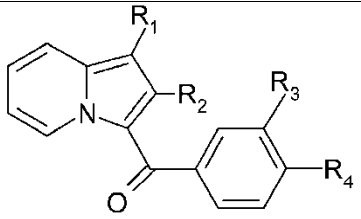
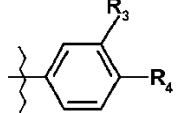
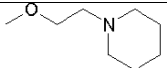
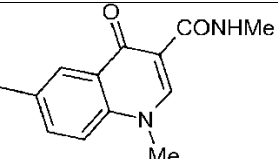
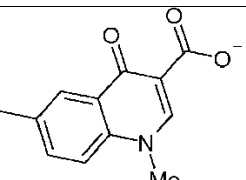
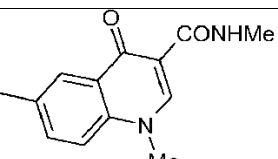
 (I)						
N°	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
78	-OMe	Me		Na	267	433
79		Me		HCl	264	519
80		Me		Na	246	590
81		Me		Na	267	562
82	OMe	Me		/	271	405
83	OMe	Me		Na	270	377
84	OMe	Me		/	/	333

 (I)						
N°	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
85	OMe	Me		/	325	358
86	OMe	Me		/	224	432
87	OMe	Me		Na	336	401
88	OMe	Me		/	298	418
89	OMe	Me		/	294	404
90	OMe	Me		/	207	444

 (I)						
N°	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
91	OMe	Me		/	144	518
92	OMe	Me		/	216	488
93	OMe	Me		/	163	463
94	OMe	Me		Na	289	435
95	OMe	Me		/	208	448

 (I)						
N°	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
96	OMe	Me		/	324	390
97	OMe	Me		/	220	432
98	OMe	Me		/	239	448
99	OMe	Me		/	304	372
100	OMe	Ph		/	/	481
101	OMe	Ph		Na	240	453
102	H	Me		/	232	389

 (I)						
N°	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
103	-O-(OCH ₂) ₂ -OCH ₃	Me		Na	/	435
104		Me		/	163	488
105	H	Me		/	328	374
106		Me		HCl	228	451
107		Me		HCl	324	451
108		Me		Na	311	494
109	O-(OCH ₂) ₂ -OCH ₃	Me		/	/	448

 (I)						
Nº	R ₁	R ₂		Sal	P.f. (°C)	M+H ⁺
110		Me		HCl	/	501
111	Ph	Me		Na		521
112	Ph	Me		/		450

Los compuestos según la invención son el objeto de ensayos farmacológicos para determinar su efecto inhibidor de FGF.

Ejemplo 16: Angiogénesis *in vitro* inducida por FGF-2 de células HUVEC

- 5 A fin de demostrar la capacidad de los antagonistas de FGF-R de la presente invención para inhibir la angiogénesis inducida por FGF, se llevaron a cabo experimentos de angiogénesis *in vitro* con células endoteliales humanas de tipo HUVEC estimuladas con FGF-2 o b-FGF.

Para hacer esto, se depositan matrices compuestas de matrigel (matrigel con contenido reducido de factor de crecimiento, Becton Dickinson 356230) y colágeno (colágeno tipo I de cola de rata, Becton Dickinson 354236), en una cantidad de 160 μ l, en cada pocillo Chamberslide (colágeno Biocoat Cellware, Tipo I, portaobjetos de cultivo de 8 pocillos: Becton Dickinson 354630), o 60 μ l por pocillo de placas de 96 pocillos (Biocoat collagen I cellware, Becton Dickinson 354407). La matriz se prepara mezclando 1/3 de matrigel, 1 mg/ml de concentración final de colágeno, NaOH (0,1N) (0,026x el volumen de colágeno en μ l) y 1x PBS, y el volumen se ajusta entonces con agua. Los geles se mantienen a 37°C durante 1 hora para permitir que se polimericen. A continuación, se sembraron células endoteliales de vena humana (HUVECs ref: C-12200 - Promocell) a 15×10^3 o 6×10^3 células/pocillo en 400 o 120 μ l (para las placas de 8 pocillos o de 96 pocillos, respectivamente) de medio EBM (Clonetics C3121) + 2% de FBS + 10 μ g/ml de hEGF. Se estimularon con 1 o 3 ng/ml de FGF-2 (R&D systems, 133-FB-025; Invitrogen, PHG0026) durante 24 h a 37°C en presencia de 5% de CO₂. Después de 24 horas, se midió la longitud de la red de microtúbulos formada usando un sistema de análisis de imágenes asistido por ordenador (Imagenia Biocom, Courtaboeuf, Francia), y se determinó la longitud total de los pseudotúbulos en cada pocillo. La longitud total media de la red microcapilar se calculó en μ m para cada condición que corresponde al promedio de 6 réplicas.

La estimulación con FGF2 hace posible inducir la formación de nuevos túbulos. Un antagonista de FGF-R se considera que es activo en este ensayo en tanto que sea capaz de inhibir parcialmente esta angiogénesis a una dosis menor o igual a 300 nM.

25 Ejemplo de identificación de antagonistas de FGF-R

En este experimento, las moléculas se evalúan a 3 y 30 nM en la inducción de la angiogénesis de células humanas HUVEC por FGF-2. Los compuestos antagonistas nº 87, 88, 89 y 90 son considerados activos puesto que muestran una actividad inhibidora de la formación de pseudotúbulos que es mayor o igual a 20% a una dosis menor o igual a 300 nM.

5 Tabla 1: Angiogénesis *in vitro* de células HUVEC estimuladas con FGF-2, y efecto de antagonistas de FGF-R (inhibición de la angiogénesis como porcentaje del control)

Compuesto nº	Porcentaje de inhibición de angiogénesis (%)	
	3 nM	30 nM
87	41	33
88	39	33
89	39	46
90	26	46
96	123	129
105	25	105

Ejemplo 17: Proliferación *in vitro* de células HUVEC inducida por FGF-2

10 A fin de demostrar la capacidad de los antagonistas de FGF-R de la presente invención para inhibir la proliferación celular inducida por FGF, se llevaron a cabo experimentos de proliferación *in vitro* con células endoteliales humanas de tipo HUVEC estimuladas con FGF-2 o b-FGF.

15 Para esto, se sembraron células endoteliales de vena humana HUVEC (promocell, C-12200) en una cantidad de 5000 células por pocillo de una placa de 96 pocillos (Biocoat collagen I cellware, Becton Dickinson 354650) en 100 µl de medio de privación RPMI 1640 (Invitrogen, 31872-025) suplementado con 0,5% o 1% de FCS, 2 mM de glutamina, 1x piruvato de sodio (Invitrogen, 11360-039) y 1x NEAA (Invitrogen, 11140-035), toda la noche a 37°C en presencia de 5% de CO₂. A la mañana siguiente, el medio se elimina por succión y se sustituye por 50 µl de medio de privación que contiene los antagonistas a una concentración 2x, al que se añaden 50 µl de FGF-2 (R&D systems, 133-FB-025; Invitrogen, PHG0026) a 0,2 ng/ml (es decir, 2x). Después de 48 o 72 h, se añaden 100 µl de Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente Cell Titer-GLO™ (Promega, G7571) durante 10 min. a fin de medir, por medio de un

20 luminómetro, la cantidad de ATP presente en las células y que está en relación con el número de células por pocillo correspondiente a la proliferación celular.

Los antagonistas de la presente invención son considerados activos en tanto que sean capaces de inhibir la proliferación de células HUVEC inducida por FGF-2 a una dosis menor o igual a 300 nM.

Ejemplo de proliferación de células HUVEC inducida por FGF-2 e inhibida por antagonistas de FGF-R

25 Los compuestos nº 66 y nº 69 inhiben la proliferación celular inducida por FGF-2 puesto que, en su presencia, se observa una reducción en la proliferación mayor o igual a 20% para dosis menores o iguales a 300 nM.

Tabla 2: Proliferación celular de células HUVEC estimuladas con FGF-2, y efecto de antagonistas de FGF-R (inhibición de la proliferación como porcentaje del control)

Compuesto nº	Porcentaje de inhibición de angiogénesis (%)	
	30 nM	300 nM
69	26	49
66	17	45
96	123	129
105	14	123

30 Más generalmente, todos los compuestos según la invención son activos, a una dosis de 300 nM, en angiogénesis *in vitro* de células HUVEC inducida por FGF-2, o en la proliferación *in vitro* de células HUVEC inducida por FGF-2.

Ejemplo 18: Modelo de angiogénesis inflamatoria en ratones

La angiogénesis es necesaria para el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide. La formación de nuevos vasos permite no solamente la perfusión de tejidos patológicos, sino también el transporte de citocinas responsables de establecer la cronicidad de la enfermedad.

- 5 El modelo descrito por Colville-Nash *et al.*, en 1995, hace posible estudiar agentes farmacológicos capaces de modular la aparición de angiogénesis en un contexto inflamatorio. El modelo se desarrolla en ratones hembra OF1 (Charles River Laboratories) que pesan aproximadamente 25 g, y en grupos de 12. Los animales se anestesian con pentobarbital sódico (60 mg/kg; Sanofi Nutrition Santé animale)) intraperitonealmente. Se crea un bolsillo de aire en la espalda del ratón mediante inyección subcutánea de 3 ml de aire. Después de que se despiertan, los animales reciben un tratamiento generalmente mediante sonda nasogástrica, y reciben una inyección de 0,5 ml de adyuvante de Freund (Sigma) con 0,1% de aceite de croton (Sigma) en el bolsillo. Siete días más tarde, los ratones se anestesian nuevamente y se colocan en una placa caliente a 40°C. Se inyecta en la vena de la cola un ml de rojo carmín (Aldrich Chemicals, 5% en 10% de gelatina). Los animales se colocan entonces a 4°C durante 2-3 horas. Se toman entonces las pieles y se secan durante 24 h en un horno a 56°C. Los tejidos secos se pesan y se colocan en 1,8 ml de disolución de digestión (2 mM de ditiotreitól, 20 mM de Na₂HPO₄, 1 mM de EDTA, 12 U/ml de papaína) durante 24 h. El colorante se disuelve entonces en 0,2 ml de NaOH 5M. Las pieles se centrifugan a 2000 rpm durante 10 min. a temperatura ambiente. Los sobrenadantes se filtran a través de membranas de acetato de celulosa de 0,2 µm. Los filtrados se leen en un espectrofotómetro a 492 nm frente a un intervalo de calibración de rojo carmín. Se estudian dos parámetros: el peso seco del granuloma, y la cantidad del colorante tras la digestión de los tejidos. Los resultados se expresan como valores medios (± sem). Las diferencias entre los grupos se estudian con un ANOVA seguido de una prueba de Dunnett, de la cual el grupo de referencia es el grupo de "control con disolvente".

- Los antagonistas de FGF-R se evalúan entre 1 y 50 mg/kg usando metilcelulosa/tween (0,6% v/v) como vehículo o cualquier otro vehículo que permita solubilizar el ingrediente activo. Las moléculas se administran diariamente, de forma oral (una o dos veces al día) mediante sonda nasogástrica. Los antagonistas de la presente invención son considerados activos en tanto que permitan una reducción significativa en el parámetro angiogénico, es decir, una reducción en la cantidad de colorante de rojo carmín en las pieles de los animales estudiados.

- Ejemplo de evaluación de antagonistas de FGF-R en el modelo de angiogénesis inflamatoria en ratones. Los compuestos nº 76 y nº 35 (ejemplo 1) a 10 o 30 mg/kg, después de una semana de tratamiento diario, reducen significativamente los dos parámetros medidos: el peso del granuloma (peso seco de la piel) que corresponde a la parte de inflamación del modelo, y el contenido de colorante que corresponde a la angiogénesis.

Tabla 3: Efecto de los antagonistas de FGF-R, en un modelo de angiogénesis inflamatoria, sobre el peso seco de las pieles o sobre su contenido de colorante de rojo carmín.

Modelo de angiogénesis inflamatoria	% de inhibición del parámetro inflamatorio (masa del granuloma)	% de inhibición del parámetro angiogénico (contenido de colorante)
Compuesto nº 76; 10 mg/kg	19	23
Compuesto nº 62 (ejemplo 11); 10 mg/kg	38	43
Compuesto nº 35 (ejemplo 1); 30 mg/kg	36	36
Compuesto nº 1; 30 mg/kg	24	44
Compuesto nº 11; 10 mg/kg	23	14
Compuesto nº 20; 30 mg/kg	28	25
Compuesto nº 15 (ejemplo 8); 30 mg/kg	21	21
Compuesto nº 69; 30 mg/kg	35	11
Compuesto nº 76; 10 mg/kg	19	23

35 **Ejemplo 19: Modelo de carcinoma mamario ortotópico 4T1 en ratones**

A fin de evaluar el efecto de los antagonistas de FGF-R en un modelo de tumor murino, se inyectaron células de carcinoma mamario de ratón 4T1 en la glándula mamaria. Las células proliferan hasta la formación de un tumor tras la infiltración de las células del microentorno tumoral.

5 Las células 4T1 se cultivan en medio RPMI 1640 que contiene 10% de FCS y 1% de glutamina, suplementado con 1 mg/ml de geneticina. En el día de la inyección al ratón, la concentración de células 4T1 se ajusta a 2×10^6 células/ml en PBS a fin de inyectar 1×10^5 células en 50 μ l.

10 Ratones (Balb/c, hembras, Charles River, aproximadamente 8 +/- 2 semanas de edad) se anestesiaron mediante inyección intraperitoneal de una mezcla de 5% de 5% de Rompun (xilazina), 10% de Imalgene (ketamina) y 85% de NaCl, en una proporción de 10 ml/kg. La zona de inyección (pezón superior derecho) se desinfecta con hexomedina.

15 Después de someter a vórtex a las células, se retiran 50 μ l en una jeringuilla y se inyectan en el pezón con una aguja de calibre 26G. El día de la inyección corresponde a D1. Hay 15 ratones en cada grupo de ratones (10 ratones se asignarán a los ensayos ELISA y 5 ratones a la histología). Los antagonistas de FGF-R se evalúan a una concentración entre 1 y 50 mg/kg en metilcelulosa/tween (0,6% v/v) o cualquier otro vehículo que haga posible solubilizar el ingrediente activo. Las moléculas se administran diariamente, de forma oral (una o dos veces al día)

20 mediante sonda nasogástrica, teniendo esto lugar desde D5 a D21, que es el día antes de que se tomen las muestras. A partir de D5, los tumores se miden tan pronto como sea posible, cada dos días, o incluso cada día al final del experimento, usando un calibre (calibre deslizante). Se realiza de la siguiente manera: se miden en mm la longitud más larga (L) y la perpendicular al centro (I). El volumen en mm³ se define entonces por medio de la fórmula matemática que determina el volumen de un elipsoide: $(L^2 \times L) \times 0,52$. En el día en el que se toman las muestras,

25 generalmente D22, los ratones se sacrifican por medio de un exceso de pentobarbital sódico después de haber medido el volumen de los tumores. Los tumores se aclaran entonces, se fotografían y se pesan. También se retiran los pulmones y se cuentan las metástasis tras la tinción de boin.

Los antagonistas de la presente invención se consideran activos en tanto que permitan una reducción significativa en el volumen del tumor y/o cualquier número de metástasis pulmonares.

25 **Ejemplo de carcinoma mamario 4T1 en ratones**

Los compuestos considerados activos en el modelo de angiogénesis inflamatoria se evalúan en el modelo de carcinoma mamario 4T1 en ratones a una concentración entre 1 y 50 mg/kg, y mostraron una reducción en el volumen tumoral de hasta 37% y una disminución en el número de metástasis pulmonares de hasta 38%.

30 Por lo tanto, parece que los compuestos de fórmula (I) según la presente invención, en virtud de su efecto antagonista de FGF, reducen *in vitro* e *in vivo* la angiogénesis, el crecimiento tumoral y la metastatización.

De forma general, los FGFs y sus receptores desempeñan un papel importante, por medio de secreciones autocrinas, paracrinias o yuxtacrinias, en fenómenos en los que existe desregulación de la estimulación del crecimiento de células cancerosas. Además, los FGFs y sus receptores afectan a la angiogénesis tumoral, que desempeña un papel preponderante tanto sobre el crecimiento tumoral como también sobre los fenómenos de metastatización.

35

La angiogénesis es un proceso en el que se generan nuevos vasos capilares a partir de vasos preexistentes o por movilización y diferenciación de células de la médula ósea. Así, se observa tanto proliferación incontrolada de células endoteliales como movilización de angioblastos desde 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 la proliferación endotelial, y en particular el FGF1 o a-FGF y el FGF2 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*. a-FGF y b-FGF interactúan con las células endoteliales por medio de dos clases de receptores, las tirosina cinasas receptoras de alta afinidad (FGF-Rs) y los receptores de baja afinidad de tipo proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG) situados en la superficie de las células y en las matrices extracelulares.

40 Aunque el papel paracrino de estos dos factores sobre las células endoteliales se ha descrito ampliamente, estos FGFs podrían intervenir igualmente sobre estas células a través de un proceso autocrino. Así, los FGFs y sus receptores representan dianas muy relevantes 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*, New York: Plenum Publishers, (2000), p. 7-34, Billottet C, Janji B, Thierry J.P., Jouanneau J, Oncogene, (2002) Vol. 21, p. 8128-8139).

45

50

Además, estudios sistemáticos dirigidos a determinar la expresión debida a los FGFs y sus receptores (FGF-Rs) de diversos tipos de células tumorales demuestran que una respuesta celular a estos dos factores es funcional en una gran mayoría de estirpes tumorales humanas estudiadas. Estos resultados apoyan la hipótesis de que un antagonista del receptor de FGF podría igualmente inhibir la proliferación de células tumorales (Chandler LA, Sosnowski BA, Greenlees L, Aukerman SL, Baird A, Pierce GF., Int.J.Cancer, (1999), Vol. 58, pp. 81-451).

55

Los FGFs desempeñan un papel importante en el crecimiento y mantenimiento de las células de la próstata. Se ha demostrado, tanto en modelos animales como en el ser humano, que una alteración de la respuesta celular a estos factores desempeña un papel primordial en la progresión del cáncer de próstata. Específicamente, en estas

patologías, se registra tanto un aumento de la producción de a-FGF, b-FGF, FGF-6, FGF-8, etc., por los fibroblastos, células estrómicicas, células basales residuales y células endoteliales presentes en el tumor, como un aumento de la expresión de los receptores y ligandos de FGF por las células tumorales. Así, tiene lugar una estimulación paracrina de las células cancerosas de la próstata, y este proceso parece ser un componente importante de esta patología. Un compuesto que tiene una actividad antagonista de los receptores de FGF, tales como los compuestos de la presente invención, puede representar una terapia de elección 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, p. 49-293) (Sahadevan *et al.*, 2007) (Kwabi-Addo *et al.*, 2004).

Varios estudios muestran la presencia de FGFs y de sus receptores, FGF-Rs, tanto en estirpes tumorales humanas de mama (principalmente MCF7) como en biopsias de tumores. Estos factores parecen ser responsables, en esta patología, de la aparición del fenotipo muy agresivo y que induce una fuerte metastatización. Así, un compuesto que tiene actividad antagonista de los receptores de FGF-R, tal como los compuestos de fórmula I, puede representar una terapia de elección 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, p. 59-68) (Schwertfeger, 2009).

Los melanomas cancerosos son tumores que inducen metástasis con gran frecuencia y que son muy resistentes a los diversos tratamientos de quimioterapia. Los procesos de angiogénesis desempeñan un papel preponderante en la progresión de un melanoma canceroso. Además, se ha demostrado que la probabilidad de aparición de metástasis aumenta enormemente con el aumento de la vascularización del tumor primario. Las células de melanomas producen y segregan diversos factores angiogénicos, incluyendo a-FGF y b-FGF. Además, se ha demostrado que la inhibición del efecto celular de estos dos factores por medio del receptor FGF-R1 soluble bloquea *in vitro* la proliferación y 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 de FGF, tal como los compuestos de la presente invención, puede representar una terapia de elección en estas patologías (Rofstad EK, Halsor EF., Cancer Res., (2000); Yayan A, Ma Y-S, Safran M, Klagsbrun M, Halaban R., Oncogene, (1997), Vol. 14, p. 2999-3009).

Las células de glioma producen a-FGF y b-FGF *in vitro* e *in vivo*, y tienen en su superficie diversos receptores de FGF. Esto sugiere por lo tanto que estos dos factores desempeñan un papel crucial, por medio de un efecto autocrino y paracrino, 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 depende mucho de los procesos angiogénicos en el tumor primario. Se ha demostrado igualmente que los antisentidos del receptor FGF-R1 bloquean la proliferación de astrocitomas humanos. Además, se describen derivados de naftalenosulfonatos para inhibir los efectos celulares de 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 apoptosis y una disminución importante de la angiogénesis, reflejado en una regresión considerable de gliomas en ratas. Así, un compuesto que tiene una actividad antagonista de a-FGF y/o antagonista de b-FGF y/o antagonista de los receptores de FGF, tal como los compuestos de la presente invención, puede representar una terapia de elección 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, p. 61-1717) (Loilome *et al.*, 2008).

La angiogénesis activa también se describe para hepatocarcinomas o carcinoma hepatocelular (HCC). *In vivo*, la progresión tumoral en los HCCs necesita un aporte importante de oxígeno y nutrientes. Los hepatocarcinomas son tumores típicamente angiogénicos, porque se observa una modificación drástica con respecto a la vascularización arterial, y esto da como resultado la adquisición de un potencial invasivo y metastásico (Tanaka *et al.*, 2006). Los FGFs participan activamente en el desarrollo de la angiogénesis tumoral en los HCCs, y están asociados frecuentemente con el proceso inflamatorio. Están igualmente sobreexpresados en el marco de la hepatitis crónica y de la cirrosis hepática (Uematsu *et al.*, 2005), y el nivel sérico de FGF se ha correlacionado con la progresión clínico-patológica de HCCs. Además, se ha descrito que el receptor FGF-R4, así como el FGF-R1, participa activamente en la tumorigénesis de los HCCs (Huang *et al.*, 2006) (Nicholes *et al.*, 2002). Los antagonistas de la presente invención pueden ser, por lo tanto, un tratamiento de elección de los carcinomas hepatocelulares o hepatocarcinomas.

En los cánceres de pulmón de tipo NSCLC (cáncer pulmonar no microcítico), estudios recientes muestran que b-FGF, FGF-9, FGF-R1 y FGF-R2 se coexpresan normalmente en estirpes de cáncer NSCLC y especialmente en las resistentes al tratamiento anti-EGFR tal como gefitinib. Estas expresiones están relacionadas con la capacidad de proliferación vía una señalización celular autocrina y crecimiento, independiente del anclaje, de los tumores de tipo NSCLC y principalmente el insensible al tratamiento con gefitinib (Marek *et al.*, 2008). Además, se ha sugerido que b-FGF desempeña un papel importante en la supervivencia de las células del NSCLC durante el tratamiento con quimioterapia, induciendo la sobreexpresión de las proteínas anti-apoptóticas BCL-2, BCL-X, XIAP o BIRC3 (Pardo *et al.*, 2002, 2003 y 2006). Así, un antagonista de los receptores de FGF, tal como los de la presente invención, puede representar una terapia de elección de los cánceres de pulmón de tipo NSCLC, solos o en combinación con inhibidores del receptor del EGF o con quimioterapias.

En aproximadamente 10% de los cánceres gástricos, se observa esta amplificación génica de FGF-R2. Esta amplificación está asociada con un mal pronóstico vital para cánceres de tipo difuso. La proliferación de las células tumorales puede ser independiente del ligando o dependiente de la activación paracrina por FGF-7 (Turner *et al.*,

2010). Los antagonistas de la presente invención pueden ser, por lo tanto, un tratamiento de elección para cánceres gástricos.

Más recientemente, se ha documentado el papel potencial de los agentes pro-angiogénicos en leucemias y linfomas. En efecto, en general, se ha dado a conocer que los clones celulares en estas patologías pueden ser destruidos de forma natural por el sistema inmunitario, o pueden cambiar a un fenotipo angiogénico que promueve su supervivencia y a continuación su proliferación. Este cambio de fenotipo es inducido por una sobreexpresión de factores angiogénicos, en particular por 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 b-FGF en numerosas estirpes celulares tumorales linfoblásticas y hematopoyéticas. Los receptores de FGF están igualmente presentes en la mayoría de estas estirpes, sugiriendo un posible efecto celular autocrino de a-FGF y b-FGF, que induce proliferación de estas células. Además, se ha dado a conocer que la angiogénesis de la médula ósea por efectos paracrinos está correlacionada con la progresión de algunas de estas patologías.

De forma más particular, se ha mostrado, en las células de CLL (leucemia linfocítica crónica), que b-FGF induce un aumento de la expresión de la proteína anti-apoptótica (Bcl2), dando como resultado un aumento de la supervivencia de estas células, y que por lo tanto participa de forma importante en su cancerización. Además, los niveles de b-FGF medidos en estas células se correlacionan muy bien con la etapa de avance clínico de la enfermedad y la resistencia a la quimioterapia aplicada en esta patología (fludarabina). Así, un compuesto que tiene una actividad antagonista de los receptores de FGF, tal como los compuestos de la presente invención, puede representar una terapia de elección, bien solo o bien en asociación con fludarabina u otros productos que son 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).

Además, se ha mostrado en numerosos estudios recientes que los FGFs y FGF-Rs participan activamente en la resistencia de las células tumorales y/o endoteliales a los tratamientos por quimioterapia, radioterapia o también a los tratamientos anti-VEGF. Estas resistencias usan diversos mecanismos celulares, tales como la protección contra la apoptosis mediante una regulación positiva de la proteína Bcl-xl por FGF-R4 en el caso de la resistencia de cáncer mamario a la doxorrubicina (Roidl *et al.*, 2009), o por la producción de FGF-2 en el caso de la resistencia de tumores de vejiga al cisplatino (Miyake *et al.*, 1998), por la activación de la ruta de PI3K/AKT por la pareja FGF2/FGF-R1 en el caso de la resistencia de células de leucemia mieloide aguda a la citarabina (Karajannis *et al.*, 2006), por la estimulación de la ruta RAS/MAP-K, PI3-K y mTOR por FGF-1 para ciertos tumores mamaros resistentes a los tratamientos anti-estrógenos (Manuvakhova *et al.*, 2006). La pareja de FGFs/FGF-Rs está implicada igualmente en la resistencia a los tratamientos anti-VEGF en el caso de carcinomas pancreáticos (Casanovas *et al.*, 2005) o de glioblastomas (Batchelor *et al.*, 2007), o también en los fenómenos de resistencias a radioterapia (Gu *et al.*, 2004; Moyal *et al.*, 2009). Así, los compuestos de la presente invención podrían combinarse con terapias existentes a fin de limitar la aparición de fenómenos de resistencia.

Además, la invasión tumoral, que es uno de los marcadores de la malignidad, consiste en la translocación de células tumorales desde el lugar neoplásico inicial hacia los tejidos hospedantes circundantes, permitiendo al tumor penetrar en el endotelio vascular con el fin de circular y formar lugares metastásicos distantes del tumor primario. Cada vez más artículos recientes sugieren que los cambios en la arquitectura tisular en la periferia del tumor serían el origen del proceso de transición epitelial-mesenquimatoso (EMT). El EMT es un proceso celular por el que las células epiteliales modulan su fenotipo y adquieren propiedades de células mesenquimatosas a través de la destrucción de la adhesión intercelular y el aumento de la movilidad celular, desempeñando así un papel crucial en la progresión tumoral al conferir un fenotipo invasivo y metastásico a los carcinomas. Los factores de crecimiento tales como los FGFs participan en este proceso celular por su actividad estimuladora de la migración y de la invasión celulares, pero igualmente, con respecto a los receptores de FGF, por su capacidad para interactuar con cadherinas, facilitando así la migración de las células tumorales (Cowin *et al.*, 2005). Los antagonistas de FGF-R descritos en el presente documento pueden utilizarse para prevenir estas fases metastásicas en un gran número de cánceres.

Existe una correlación entre el proceso de angiogénesis de la médula ósea y la "enfermedad extramedular" en la CML (leucemia mielomonocítica crónica). Diversos estudios demuestran que la inhibición de la angiogénesis, en particular por medio de un compuesto que tiene una actividad antagonista de los receptores de FGF, podría representar una terapéutica de elección en esta patología.

La proliferación y la migración de células musculares lisas vasculares contribuyen a la hipertrofia de la íntima de las arterias y desempeña así un papel preponderante en la aterosclerosis y en la restenosis tras la angioplastia y endarterectomía.

Los estudios *in vivo* muestran, tras la lesión del "daño por balón" de la carótida, 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 de la íntima.

Una proteína quimérica que consiste en FGF2 unida a una molécula tal como a saporina inhibe la proliferación de células musculares lisas vasculares *in vitro* y la hipertrofia de la 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).

Así, los antagonistas de los receptores de FGF, tales como los compuestos de la presente invención, representan una terapia de elección, ya sea solos o en combinación con compuestos que son antagonistas de otros factores de crecimiento implicados en estas patologías, tales como PDGF, para uso en el tratamiento de patologías relacionadas con la proliferación de células musculares lisas vasculares, tales como aterosclerosis, restenosis tras angioplastia, o restenosis tras la colocación de prótesis endovasculares (stents) o durante puentes aorto-coronarios.

La hipertrofia cardíaca se produce como repuesta a un estrés de la pared ventricular inducido por una sobrecarga en términos de presión o volumen. Esta sobrecarga puede ser consecuencia de numerosos estados fisiopatológicos, tales como hipertensión, AC (coartación aórtica), infarto de miocardio, y diversos trastornos vasculares. Las consecuencias de esta patología son cambios morfológicos, moleculares y funcionales tales como hipertrofia de los miocitos cardíacos, la acumulación de proteínas de la matriz, y la re-expresión de genes fetales. b-FGF está implicado en esta patología. Específicamente, la adición de b-FGF a cultivos de cardiomiocitos de ratas recién nacidas modifica el perfil de los genes correspondientes a las proteínas contráctiles, dando como resultado un perfil de genes de tipo fetal. De forma complementaria, los miocitos de rata adulta muestran una respuesta hipertrófica bajo el efecto de b-FGF, estando esta respuesta bloqueada por los anticuerpos neutralizantes anti-b-FGF. Experimentos llevados a cabo *in vivo* en ratones transgénicos genosuprimidos para b-FGF muestran que b-FGF es el factor principal estimulante de la hipertrofia de miocitos cardíacos 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). Así, un compuesto, tal como los compuestos de la presente invención, que tiene una actividad antagonista de los receptores de FGF representa una terapia de elección en el tratamiento de insuficiencia cardíaca y de cualquier otra patología asociada con degeneración del tejido cardíaco. Este tratamiento podría llevarse a cabo solo o en combinación con los tratamientos habituales (beta-bloqueantes, diuréticos, antagonistas de angiotensina, antiarrítmicos, agentes anti-cálcicos, antitrombóticos etc.). Los trastornos vasculares debidos a diabetes se caracterizan por una alteración de la reactividad vascular y del flujo sanguíneo, una hiperpermeabilidad, una respuesta proliferativa exacerbada y un aumento de los depósitos de proteínas de la matriz. De forma más específica, a-FGF y b-FGF están presentes en las membranas pre-retinianas de pacientes que sufren retinopatías diabéticas, en las membranas de los capilares subyacentes y en el humor vítreo de pacientes que sufren retinopatías proliferativas. En los trastornos vasculares relacionados con la diabetes se desarrolla un receptor de FGF soluble capaz de unirse tanto a-FGF como a b-FGF (Tilton RG, Dixon RAF, Brock TA., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, (1997), vol 84, p. 6-1671). Así, un compuesto, tal como los compuestos de fórmula I, que tiene una actividad antagonista de los receptores de FGF representa una terapia de elección, ya sea solo o en combinación con compuestos que son antagonistas de otros factores de crecimiento implicados en estas patologías, tales como el VEGF.

La fibrosis es la formación anormal de tejidos cicatrizales que se produce después de una lesión tisular, y da como resultado una alteración crónica y progresiva de los órganos afectados que puede dar como resultado una disfunción grave del órgano afectado. Puede tener lugar en todos los tejidos, pero principalmente es importante en órganos expuestos a las agresiones químicas o biológicas, tales como los pulmones, la piel, los riñones, el tubo digestivo, el hígado, etc. Los FGFs participan en este proceso celular, favoreciendo la producción y la acumulación de matrices extracelulares por fibroblastos, la proliferación de dichos fibroblastos y la infiltración en numerosos órganos tales como los riñones o los pulmones (Khalil *et al.*, 2005) (Strutz *et al.*, 2003). Los antagonistas de la actividad de estos FGFs, tales como las moléculas de la presente invención, pueden utilizarse solos o en combinación en el tratamiento de la fibrosis. La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad crónica con una etiología desconocida. Aunque afecta a numerosos órganos, la forma más grave de RA es una inflamación sinovial progresiva de las articulaciones que da como resultado la destrucción. La angiogénesis parece afectar de forma importante la progresión de esta patología. Así, a-FGF y b-FGF se han detectado en el tejido sinovial y en el fluido articular de pacientes que sufren 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 inducida por adyuvante) en ratas, 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 (Malemud, 2007) (Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Irisa 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 elección en esta patología.

Artículos científicos recientes documentan la implicación de b-FGF en el dolor neuropático. Específicamente, se observa un incremento en la producción de b-FGF astroglial en astrocitos después de una lesión de la médula espinal (Madiat *et al.*, 2003). Este b-FGF contribuye al dolor neuropático debido a contacto o alodinia. El tratamiento mediante un anticuerpo neutralizante anti-FGF2 reduce esta alodinia mecánica (Madiat *et al.*, 2005). Los antagonistas de la presente invención son tratamientos de elección para el dolor al inhibir el efecto del FGF-2 sobre estos receptores.

Se ha descrito igualmente que el nivel de factores de crecimiento que tienen una actividad pro-angiogénica, tales como FGF-1 y -2, están muy incrementados en el líquido sinovial de pacientes que sufren osteoartritis. En este tipo de patología, se registra una modificación importante del equilibrio entre los factores pro- y anti-angiogénicos que

inducen la formación de nuevos vasos, y consiguientemente, la vascularización de estructuras no vascularizadas, tales como cartílagos articulares o discos intervertebrales. Así, la angiogénesis representa un factor clave en la formación ósea (osteofitos), contribuyendo así a la progresión de la enfermedad. De forma adicional, la invasión de los nuevos vasos puede contribuir igualmente al dolor crónico asociado con esta patología (Walsh DA., Curr Opin Rheumatol. 2004 Sep;16(5):609-15). Así, los compuestos según la invención representan una terapia de elección en esta patología.

La IBD (enfermedad inflamatoria del intestino) incluye dos formas de enfermedades inflamatorias crónicas del intestino: UC (colitis ulcerosa) y la enfermedad de Crohn (CD). La IBD se caracteriza por una disfunción inmunitaria que se traduce en una producción inapropiada de citocinas inflamatorias que inducen el establecimiento de un sistema microvascular local. Esta angiogénesis de origen inflamatorio da como resultado una isquemia intestinal inducida por vasoconstricción. Se han medido niveles circulantes y locales elevados de b-FGF en pacientes que sufren 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 que muestran una actividad anti-angiogénica elevada en un modelo de angiogénesis inflamatoria representan una terapia de elección en estas patologías.

Otra enfermedad que tiene un componente inflamatorio importante y para la que se describe una fuerte implicación de los FGFs y FGF-Rs es la hiperplasia benigna de la próstata (BPH). La BPH es una enfermedad relacionada con el envejecimiento que se caracteriza por hiperplasia de los tejidos glandulares y del estroma alrededor de la uretra hasta su obstrucción. A nivel celular, esta patología implica una hiperplasia de las células basales, un incremento de la masa estromal, un depósito de matriz amplificado o también una reducción de la elasticidad de los tejidos (Untergasser *et al.*, 2005). Los FGFs participan en el desarrollo de esta enfermedad estimulando la proliferación de las células estromales y epiteliales prostáticas, y en particular FGF-7 o KGF, pero también FGF-2 o FGF-17 (Wang 2008, Boget 2001, Giri 2001). Además, los FGFs promueven la etapa de transdiferenciación modificando las interacciones de células epiteliales/células estromales, en combinación con TGF- β (Untergasser 2005). Finalmente, ciertos receptores, tales como FGF-R1, están sobreexpresados en BPH, promoviendo la inducción de la patología y potenciando los efectos paracrinos de FGF-2 (Boget 2001). Un antagonista del efecto de estos FGFs es, por lo tanto, un tratamiento de elección para hiperplasia benigna de la próstata.

La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel provocada por una hiperproliferación de los queratinocitos de la epidermis, mientras que el acantoma de células claras (CCA) es una neoplasia benigna de la epidermis que hace intervenir igualmente una proliferación anormal de los queratinocitos. Estas dos enfermedades de la piel tienen características histológicas similares a pesar de que las causas subyacentes son diferentes: un engrosamiento de la epidermis, infiltraciones inflamatorias de linfocitos y neutrófilos, dilatación y tortuosidad de los capilares papilares. En ambos casos, KGF o FGF-7 desempeña un papel importante en el desarrollo de la patología (Kovacs *et al.*, 2006) (Finch *et al.*, 1997). El uso de los antagonistas de la presente invención puede permitir ralentizar el desarrollo de tales enfermedades de la piel.

Los receptores FGF-R1, -R2 y -R3 están implicados en los procesos de cronogénesis y osteogénesis. Las mutaciones que dan como resultado la expresión de FGF-Rs que están siempre activados se han asociado con un gran número de enfermedades genéticas humanas, reflejadas en malformaciones del esqueleto, tales como el síndrome de Pfeiffer, síndrome de Crouzon, síndrome de Apert, síndrome de Jackson-Weiss y síndrome de cutis gyrata de Beare-Stevenson. Algunas de estas mutaciones afectan más particularmente al receptor FGF-R3, dando como resultado en particular a acondroplasias (ACH), hipercondroplasias (HCH) y TD (displasia tanatóforica); siendo ACH la forma más habitual de enanismo. Desde un punto de vista bioquímico, la activación sostenida de estos receptores tiene lugar 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, nº 11, p. 1517-1525). Así, los compuestos de la invención que muestran una actividad antagonista de FGF o actividad antagonista del receptor de FGF, y que inhiben la señalización intracelular dependiendo de FGF-R, representan una terapia de elección en estas patologías.

También se sabe que el tejido adiposo es uno de los pocos tejidos que, en el adulto, puede desarrollarse o experimentar una regresión. Este tejido está muy vascularizado y cada adipocito está rodeado de una red muy densa de microvasos. Estas observaciones han dado como resultado el ensayo del efecto de agentes antiangiogénicos en el desarrollo del tejido adiposo en adultos. Así, parece que, en modelos farmacológicos en ratones ob/ob, la inhibición de la angiogénesis se refleja en una pérdida significativa de peso en los ratones (Rupnick MA *et al.*, (2002), PNAS, vol. 99, nº 16, p. 10730-10735). Además, parece que los FGFs son reguladores clave de la adipogénesis en seres humanos (Hutley *et al.*, 2004). Así, un compuesto antagonista de los receptores de FGF que tiene una potente actividad antiangiogénica puede representar una terapia de elección en las patologías relacionadas con la obesidad.

Gracias a su baja toxicidad y sus propiedades farmacológicas y biológicas, los compuestos de la presente invención son de uso en el tratamiento y prevención de cualquier carcinoma que tenga un grado elevado de vascularización, tal como carcinomas de pulmón, mama, próstata, esofágico, pancreático, de hígado, de colon o de riñón, o que induce metástasis, tales como carcinomas de colon, mama, hígado, estómago, o melanomas, o que son sensibles a

5 a-FGF o b-FGF de forma autocrina, o también en patologías de tipo glioma, linfomas y leucemias, o finalmente, en cualquier fenómeno resistente a terapia. Estos compuestos representan una terapia de elección, ya sea solos o en combinación con una quimioterapia, una radioterapia, o cualquier tratamiento adecuado. Los compuestos según la invención también son de uso en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares, tales como

10 aterosclerosis, o restenosis tras angioplastia, en el tratamiento de enfermedades relacionadas con complicaciones que aparecen después de la colocación de prótesis endovasculares y/o de puentes aorto-coronarios o de otros injertos vasculares, e hipertrofia cardíaca o complicaciones vasculares de la diabetes, tales como retinopatías diabéticas. Los compuestos según la invención también son de uso en el tratamiento y prevención de enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, IBD, o hiperplasia prostática benigna. Por último, los

15 compuestos según la invención pueden utilizarse en el tratamiento y prevención de acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH) y TD (displasia tanatofórica), así como también en el tratamiento de obesidad.

Los productos según la invención son también de uso en el tratamiento y prevención de degeneración macular, en particular degeneración macular asociada con la edad (o ARMD). Una característica principal de la pérdida de visión en el adulto es la neovascularización y las hemorragias subsiguientes que causan trastornos funcionales importantes

20 en el ojo y que se traducen en una ceguera precoz. Recientemente, el estudio de los mecanismos implicados en los fenómenos de neovascularización ocular ha permitido demostrar la implicación de factores pro-angiogénicos en estas patologías. Aplicando un modelo de neovascularización coroidiana inducida por láser, ha sido posible confirmar que los productos según la invención permiten también modular la neovascularización de la coroides.

Además, los productos de la invención pueden utilizarse en el tratamiento o prevención de trombopenias debidas en particular a una quimioterapia contra el cáncer. En efecto, se ha demostrado que los productos de la invención

25 pueden mejorar los niveles de plaquetas circulantes durante quimioterapia.

Finalmente, los productos según la invención son de uso en el tratamiento y prevención de enfermedades de la piel, tales como psoriasis o acantoma de células claras, en el combate de la progresión de fibrosis hepática, renal o pulmonar, y también en el tratamiento de dolor neuropático.

Un objeto de la invención es, según otro de sus aspectos, medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición del último con un ácido o 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 ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I) según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen

30 una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales excipientes se seleccionan, según la forma farmacéutica y el método de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el ingrediente activo de

35 fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a animales y humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades mencionados anteriormente.

Las formas unitarias de administración adecuadas comprenden las formas para la administración oral, tales como comprimidos, cápsulas de gel blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular o intranasal, las formas de administración por inhalación, tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal, y los implantes. Para la aplicación tópica, los compuestos según la invención se pueden usar en cremas, geles, pomadas o lociones.

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

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

	Compuesto según la invención	50.0 mg
	Manitol	223,75 mg
	Croscarmelosa sódica	6,0 mg
50	Almidón de maíz	15,0 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

La presente invención se refiere igualmente a una composición farmacéutica como se define anteriormente, como medicamento.

La presente invención tiene por objeto igualmente el uso de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, para su uso en el tratamiento y prevención de enfermedades que necesitan una modulación de FGFs.

La presente invención tiene por objeto igualmente el uso de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, para su uso en el tratamiento y prevención de cánceres, en particular de carcinomas que tienen un grado elevado de vascularización, tales como los carcinomas de pulmón, de mama, próstata, páncreas, colon, riñón y esófago, cánceres que inducen metástasis, tales como cáncer de colon, de hígado y de estómago, melanomas, gliomas, linfomas y leucemias.

Un compuesto de fórmula (I) según la presente invención puede administrarse solo o en combinación con uno o más compuestos que poseen una actividad anti-angiogénica, o con uno o más compuestos citotóxicos (quimioterapia), o también en combinación con un tratamiento de radiación. Así, la presente invención tiene igualmente por objeto el uso de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, en combinación con uno o más ingredientes activos anticancerosos y/o con radioterapia.

La presente invención tiene por objeto igualmente el uso de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis o restenosis postangioplastia, enfermedades relacionadas con complicaciones que aparecen después de la colocación de prótesis endovasculares y/o de puentes aortocoronarios o de otros injertos vasculares, de la hipertrofia cardíaca, o de complicaciones vasculares de la diabetes, tales como las retinopatías diabéticas.

La presente invención tiene por objeto igualmente el uso de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, en el tratamiento o prevención de las enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide o IBD.

La presente invención tiene por objeto igualmente el uso de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, en el tratamiento o prevención de osteoartritis, acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH) y TD (displasia tanatofórica).

La presente invención tiene por objeto igualmente el uso de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, en el tratamiento o prevención de la obesidad.

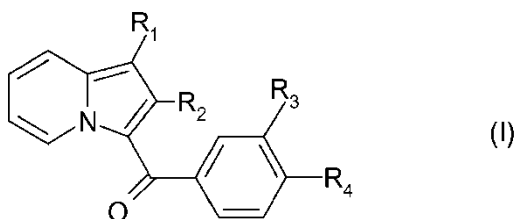
La presente invención tiene por objeto igualmente el uso de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, en el tratamiento o prevención de la degeneración macular, tal como la degeneración macular relacionada con la edad (ARMD).

Las composiciones según la invención, para administración oral, contienen las dosis recomendadas de 0,01 a 700 mg. Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas mayores o menores dosificaciones; tales dosificaciones no están fuera del alcance de la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el método de administración y la edad, el peso y la respuesta del paciente, y también según el grado de progresión de la enfermedad.

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

5 - R₁ representa

- un átomo de hidrógeno o de halógeno,
- un grupo alquilo opcionalmente sustituido con -COOR₅,
- un grupo alquenilo opcionalmente sustituido con -COOR₅,
- un grupo -COOR₅ o -CONR₅R₆,
- un grupo -NR₅COR₆ o -NR₅-SO₂R₆,
- un grupo -OR₅, -O-Alk-OR₅, -O-Alk-COOR₅, -O-Alk-OR₅, -O-Alk-NR₅R₆, -O-Alk-NR₇R₈,

o

15 - un grupo arilo, en particular fenilo, o un grupo heteroarilo, estando dicho grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: átomos de halógeno, grupos alquilo, grupos cicloalquilo, -COOR₅, -CF₃, -OCF₃, -CN, -C(NH₂)NOH, -OR₅, -O-Alk-COOR₅, -O-Alk-NR₅R₆, -O-Alk-NR₇R₈, -Alk-OR₅, -Alk-COOR₅, -CONR₅R₆, -CO-NR₅-OR₆, -CO-NR₅-SO₂R₇, -CONR₅-Alk-NR₅R₆, -CONR₅-Alk-NR₇R₈, -Alk-NR₅R₆, -NR₅R₆, -NC(O)N(CH₃)₂, -CO-Alk, -CO(OAlk)_nOH, COO-Alk-NR₅R₆, COO-Alk-NR₇R₈ y grupos heteroarilo de 5 miembros, estando dicho grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de átomos de halógeno y alquilo, -CF₃, -CN, -COOR₅, -Alk-OR₅, -Alk-COOR₅, -CONR₅R₆, -CONR₇R₈, -CO-NR₅-OR₆, -CO-NR₅-SO₂R₆, -NR₅R₆, o grupos Alk-NR₅R₆, o con un grupo hidroxilo o con un átomo de oxígeno,

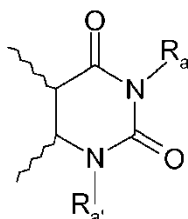
- n es un número entero que oscila de 1 a 3,

- R₂ representa:

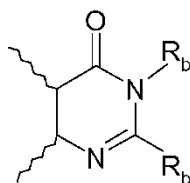
- 25
- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo,
 - un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo,

- R₃ y R₄ forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a una de las fórmulas (A), (B) o (C) a continuación:

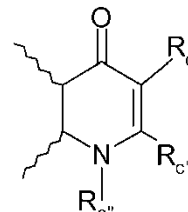
30



(A)



(B)



(C)

en las que las líneas onduladas representan el núcleo de fenilo al que están unidos R₃ y R₄, y:

- 5 - R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo, -Alk-CF₃, -Alk-COOR₅, -Alk'-COOR₅, -Alk-CONR₅R₆, -Alk'-CONR₅R₆, -Alk-CONR₇R₈, -Alk-NR₅R₆, -AlkCONR₅-OR₆, -Alk-NR₇R₈, -Alk-cicloalquilo, -Alk-O-R₅, -Alk-S-R₅, -Alk-CN, -OR₅, -OAlkCOOR₅, -NR₅R₆, -NR₅-COOR₆, -Alk-arilo, -Alk-O-arilo, -Alk-O-heteroarilo, -Alk-heteroarilo o heteroarilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo, cicloalquilo, -CF₃, -OCF₃, -O-R₅ o -S-R₅,
- 10 - R_a' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico, o un grupo -Alk-OR₅, -Alk-NR₅R₆ o -Alk-NR₇R₈, estando R_a' opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
- R_b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o -Alk-COOR₅,
- R_b' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo o -Alk-COOR₅,
- 15 - R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, -CN, -COOR₅, -CO-NR₅R₆, -CONR₇R₈, -CO-NR₅-Alk-NR₅R₆, -CONR₅-Alk-OR₅, -CONR₅SO₂R₅, -Alk-arilo o -Alk-heteroarilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo, cicloalquilo, -CF₃, -OCF₃, -O-alquilo o -S-alquilo,
- R_c' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
- 20 - R_c'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, -Alk-NR₅R₆, -Alk-NR₇R₈, -Alk-OR₅ o -Alk-SR₅,
- R₅ y R₆, que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos haloalquilo o grupos alquilo, grupos cicloalquilo o un grupo Ms,
- 25 - R₇ y R₈, que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo o fenilo, o también R₇ y R₈ forman juntos un anillo saturado de 3 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo,
- Alk representa una cadena de alquileo lineal o ramificada, y
- Alk' representa una cadena de alquileo lineal o ramificada, cíclica o parcialmente cíclica, estando estos compuestos opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente de los mismos.
- 30 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ representa un grupo -OR₅, -O-Alk-OR₅, -COOR₅ o -O-Alk-COOR₅ o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo o -COOR₅, en el que R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y Alk representa una cadena de alquileo que contiene 1 o 2 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo, preferiblemente un grupo piridinilo.
- 35 3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R₁ representa un grupo -OR₅, -O-Alk-OR₅ o -O-Alk-COOR₅ o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo o -COOR₅, en el que R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y Alk representa una cadena de alquileo que contiene 1 o 2 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo, preferiblemente un grupo piridinilo.
- 40 4. Compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 3, en los que R₂ representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo fenilo.
5. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R₃ y R₄ forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a una de las fórmulas (A), (B) o (C) definidas anteriormente y en las que:
- 45 - R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o haloalquilo, -OR₅, -Alk-OR₅, -Alk'-COOR₅, -NR₅R₆, -Alk-NR₇R₈, -Alk-CN, -NR₅-COOR₆, -Alk'-CO-NR₅R₆, -Alk-CO-NR₅-OR₆ o -O-Alk-COOR₅, o un grupo heteroarilo, -Alk-heteroarilo o -Alk-arilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o un átomo de halógeno,
- R_a' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o -Alk-OR₅,
- R_b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o -Alk-COOR₅,
- R_b' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo o -Alk-COOR₅,

- R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, -COOR₅, CN, -CO-NR₅R₆, -CO-NR₇R₈, Alk-heteroarilo o heteroarilo,

- R_c' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

- R_c'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o alquénilo,

5 - conteniendo dichos grupos alquilo o alquénilo mencionados anteriormente de 1 a 4 átomos de carbono,

- R₅ y R₆ representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo o haloalquilo, conteniendo dichos grupos alquilo y haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

- R₇ y R₈ representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, o juntos forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros,

10 - Alk representa una cadena alquilénica lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

- Alk' representa una cadena alquilénica cíclica o parcialmente cíclica, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

15 6. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5, en los que R₃ y R₄ forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a las fórmulas (A) y (C), siendo los radicales Ra, Ra', Rc, Rc' y Rc'' como se definen en la reivindicación 1.

7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 5, en el que R₃ y R₄ forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a la fórmula (C), siendo Rc, Rc' y Rc'' como se definen en la reivindicación 1.

20 8. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionados de los siguientes compuestos:

2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}-N,N'-dimetilacetamida,

2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}-N,N'-dimetilacetamida,

25 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona, ácido 3-{3-(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)carbonil}-2-metilindolizin-1-il}benzoico,

ácido 6-{[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}acético,

{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}oxi}acetato de etilo,

3-amino-6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona,

6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metilquinazolin-4(3H)-ona,

30 ácido 3-{2-metil-3-[(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]indolizin-1-il}-benzoico,

6-{[1(2-metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil}-3-propilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona,

ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico,

ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico,

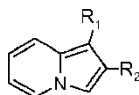
6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida,

35 N-1-dimetil-6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida,

hidrocloruro de N-1-dimetil-6-[[2-metil-1-(pyridin-4-il)indolizin-3-il]carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida.

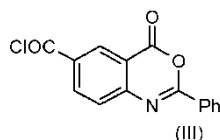
40 9. Procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en los que R₃ y R₄ forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a la fórmula (A), R₁ representa un grupo -OR₅, -O-Alk-OR₅, -COOR₅, -O-Alk-COOR₅, -O-Alk-OR₅, O-Alk-NR₅R₆ o -O-Alk-NR₇R₈, y R₂ es como se define en la reivindicación 1, caracterizado por que:

- el compuesto de fórmula (II)



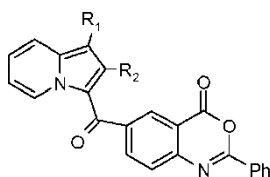
(II)

se condensa con el compuesto de fórmula (III)



(III)

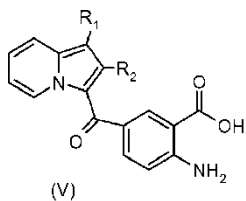
a fin de obtener el compuesto de fórmula (IV)



(IV)

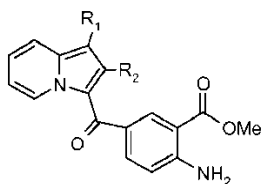
5

- el compuesto de fórmula (IV) se somete a una reacción de hidrólisis básica a fin de obtener el compuesto de fórmula (V):



(V)

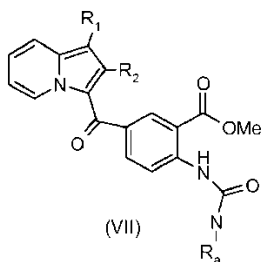
- se lleva a cabo una esterificación del compuesto de fórmula (V), y se obtiene el compuesto de fórmula (VI):



(VI)

10

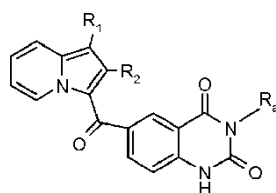
- el compuesto de fórmula (VI) se somete a la acción de trifosgeno para formar el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula (VI), y entonces este isocianato se condensa con una amina de fórmula R_aNH_2 , siendo R_a como se define en la reivindicación 1, a fin de obtener la urea de fórmula (VII),



(VII)

15

- el compuesto de fórmula (VII) se somete a una reacción de ciclación en un medio básico, a fin de obtener el compuesto de fórmula (VIII):

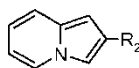


(VIII)

- el compuesto de fórmula (VIII) se somete a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado Ra'X, siendo Ra' como se define en la reivindicación 1, y siendo X un halógeno.

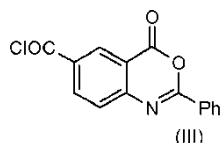
5 10. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en los que R₃ y R₄ forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) y en los que R₁ es como se define en la reivindicación 1, con la condición de que R₁ no represente uno de los siguientes grupos: -OR₅, -O-Alk-OR₅, -COOR₅, -O-Alk-COOR₅, -O-Alk-OR₅, O-Alk-NR₅R₆ y -O-Alk-NR₇R₈, siendo R₂ como se define en la reivindicación 1, caracterizado por que:

- el compuesto de fórmula (IX)



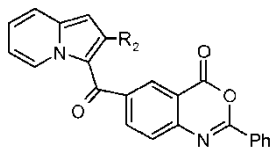
(IX)

se condensa con el compuesto de fórmula (III)



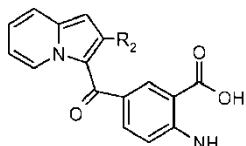
(III)

a fin de obtener el compuesto de fórmula (X)



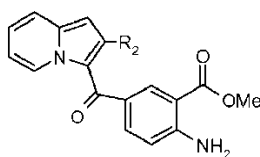
(X)

15 - el compuesto de fórmula (X) se somete a una reacción de hidrólisis básica a fin de obtener el compuesto de fórmula (XI):



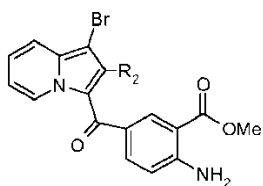
(XI)

- se lleva a cabo una esterificación del compuesto de fórmula (XI), y se obtiene el compuesto de fórmula (XII):

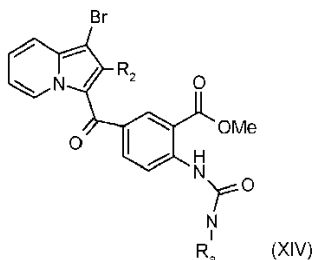


(XII)

20 - el compuesto de fórmula (XII) se hace reaccionar con N-bromosuccinimida, y se obtiene el compuesto de fórmula (XIII):

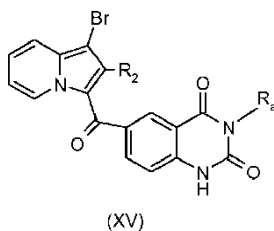


- el compuesto de fórmula (XIII) se somete a la acción de trifosgeno y se obtiene el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula (XIII), que se condensa con una amina de fórmula R_aNH_2 , siendo R_a como se define en la reivindicación 1, a fin de obtener la urea de fórmula (XIV):



5

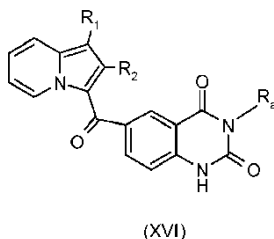
- el compuesto de fórmula (XIV) se somete a una reacción de ciclación en un medio básico, a fin de obtener el compuesto de fórmula (XV):



10

- el compuesto de fórmula (XV) se somete, en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base:

- a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o de éster de fenilboronato o de éster de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki,
 - o también a una reacción de cianación con cianuro de cinc, seguido de una hidrólisis ácida,
- a fin de obtener el compuesto de fórmula (XVI):



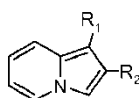
15

- el compuesto de fórmula (XVI) se somete a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado $R_a'X$, siendo R_a' como se define en la reivindicación 1, y siendo X un halógeno.

20

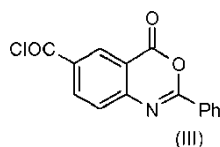
11. Procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en los que R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (C), en los que R_1 representa un grupo $-OR_5$, $-O-Alk-OR_5$, $-COOR_5$, $-O-Alk-COOR_5$, $-O-Alk-OR_5$, $O-Alk-NR_5R_6$ o $-O-Alk-NR_7R_8$, y R_5 , R_6 y R_2 son como se definen en la reivindicación 1, caracterizado por que:

- el compuesto de fórmula (II):



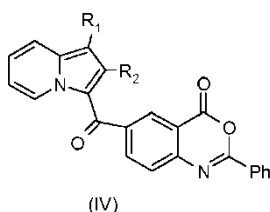
(II)

se condensa con el compuesto de fórmula (III):



(III)

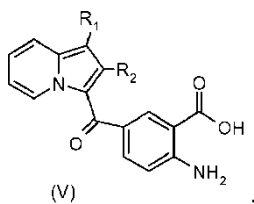
a fin de obtener el compuesto de fórmula (IV):



(IV)

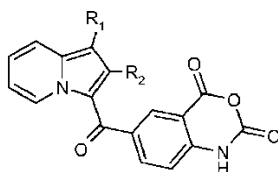
5

- el compuesto de fórmula (IV) se somete a una reacción de hidrólisis básica a fin de obtener el compuesto de fórmula (V):



(V)

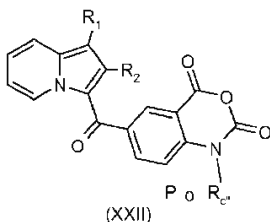
el compuesto (V) se somete a una reacción de condensación a fin de obtener el compuesto (XXI):



(XXI)

10

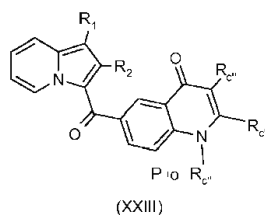
- el compuesto (XXI) se somete a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado $R_c''X$, siendo R_c'' como se define en la reivindicación 1, y siendo X un halógeno, o de un grupo protector, y se obtiene el compuesto de fórmula (XXII):



(XXII)

15

- el compuesto (XXII) se somete a una reacción de condensación con un derivado malónico a fin de obtener el compuesto de fórmula (XXIII):

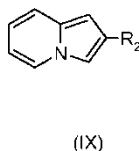


en la que R_c' y R_c son como se definen en la reivindicación 1,

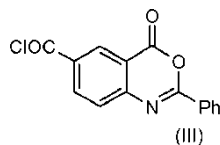
- el compuesto de fórmula (XXIII) se somete a una reacción de desprotección.

- 5 12. Procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en los que R₃ y R₄ forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (C), R₁ representa un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, -OR₅, NR₅R₆ o -COOR₅, R_c' representa preferiblemente un alquilo, siendo R_c' R₅, R₆ y R₂ definidos en la reivindicación 1, caracterizado por que:

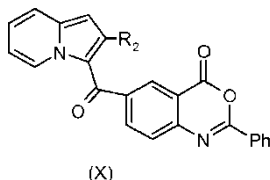
- el compuesto de fórmula (IX):



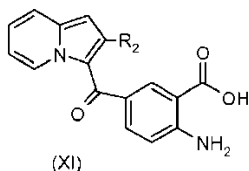
- 10 se condensa con el compuesto de fórmula (III):



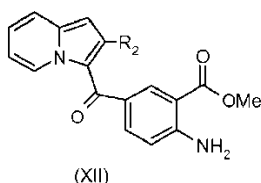
a fin de obtener el compuesto de fórmula (X):



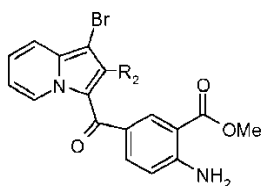
- 15 - el compuesto de fórmula (X) se somete a una reacción de hidrólisis básica a fin de obtener el compuesto de fórmula (XI):



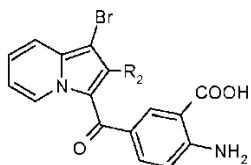
- se lleva a cabo una esterificación del compuesto de fórmula (XI), y se obtiene el compuesto de fórmula (XII):



- 20 - el compuesto de fórmula (XII) se hace reaccionar con N-bromosuccinimida, y se obtiene el compuesto de fórmula (XIII):

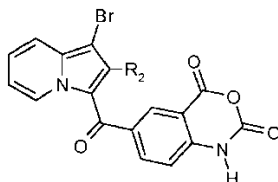


- el compuesto de fórmula (XIII) se somete a una reacción de saponificación en un medio básico a fin de obtener el compuesto XVIII:



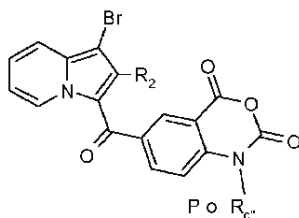
(XVIII)

5 - el compuesto (XVIII) se somete a una reacción de condensación a fin de obtener el compuesto (XXIV):



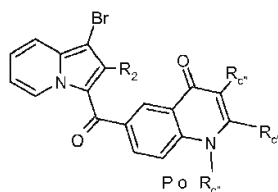
(XXIV)

- el compuesto de fórmula (XXIV) se somete a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado $R_c''X$, siendo R_c'' como se define en la reivindicación 1, y siendo X un halógeno, o de un grupo protector, a fin de obtener el compuesto de fórmula (XXV):



(XXV)

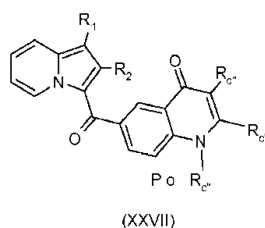
10 - el compuesto de fórmula (XXV) se somete a una reacción de condensación con un derivado malónico a fin de obtener el compuesto de fórmula (XXVI):



(XXVI)

en la que R_c' y R_c son como se definen en la reivindicación 1,

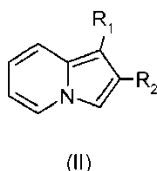
15 - el compuesto de fórmula (XXVI) se somete, en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base, a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o de éster de fenilboronato o de éster de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki, a fin de obtener el compuesto de fórmula (XXVII):



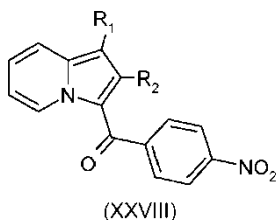
- el compuesto de fórmula (XXVII) se somete a una reacción de desprotección.

5 13. Procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (C), en la que $R_{c'}$ representa un hidrógeno, siendo R_c y $R_{c''}$ como se definen en la reivindicación 1, y R_1 representa hidrógeno o un grupo $-OR_5$, $-O-Alk-OR_5$, $-COOR_5$, $-O-Alk-COOR_5$, $-O-Alk-OR_5$, $O-Alk-NR_5R_6$ o $-O-Alk-NR_7R_8$ siendo como se define en la reivindicación 1, caracterizado por que:

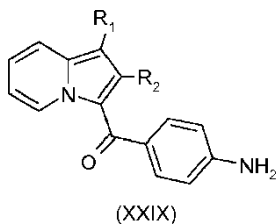
- el compuesto de fórmula (II):



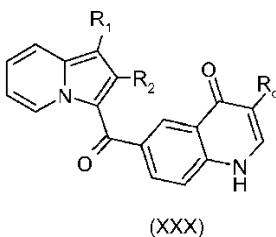
10 se condensa con cloruro de ácido 4-nitrobenzoico, y se obtiene el compuesto de fórmula (XXVIII)



- el compuesto de fórmula (XXVIII) se somete a una reacción en presencia de hierro y de ácido acético, y se obtiene el compuesto de fórmula (XXIX):



15 - el compuesto de fórmula (XXIX) se somete a una reducción de condensación, y se obtiene el compuesto de fórmula (XXX):



- el compuesto de fórmula (XXX) se somete a una reacción de alquilación en presencia de un haluro $R_{c''}X$, siendo $R_{c''}$ como se define en la reivindicación 1, y siendo X un halógeno, y en presencia de una base.

20 14. Composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, opcionalmente en combinación con uno o más excipientes inertes adecuados.

15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento y prevención de las enfermedades que requieren una modulación de b-FGFs.
16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento y prevención de cánceres, en particular de carcinomas que tienen un grado elevado de vascularización, tales como los carcinomas de pulmón, mama, próstata, páncreas, colon, riñón y esófago, cánceres que inducen metástasis, tales como cáncer de colon, de hígado y de estómago, melanomas, gliomas, linfomas, leucemias, y también trombopenias.
17. Compuesto según la reivindicación 16, para su uso en combinación con uno o más ingredientes activos anticancerosos y/o con radioterapia y/o con cualquier tratamiento anti-VEGF.
18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento y prevención de las enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis o restenosis post-angioplastia, enfermedades relacionadas con complicaciones que aparecen después de la colocación de prótesis endovasculares y/o puentes aorto-coronarios u otros injertos vasculares, hipertrofia cardíaca, complicaciones vasculares de la diabetes, tales como retinopatías diabéticas, fibrosis hepáticas, renales y pulmonares, dolor neuropático, enfermedades inflamatorias crónicas, tales como artritis reumatoide o IBD, hiperplasia de la próstata, psoriasis, acantoma de células claras, osteoartritis, acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH), TD (displasia tanatofórica), obesidad, y degeneración macular, tal como degeneración macular relacionada con la edad (ARMD).