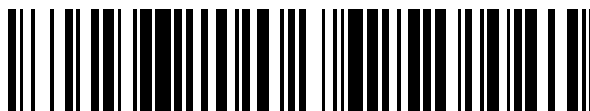


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 754**

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 11743633 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2590976**

54 Título: **Derivados de imidazopiridina, procedimiento para la preparación de los mismos y uso terapéutico de los mismos**

30 Prioridad:

06.07.2010 FR 1055475

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

20.01.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALCOUFFE, CHANTAL;
KIRSCH, REINHARD;
HERBERT, CORENTIN y
LASSALE, 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 2 556 754 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

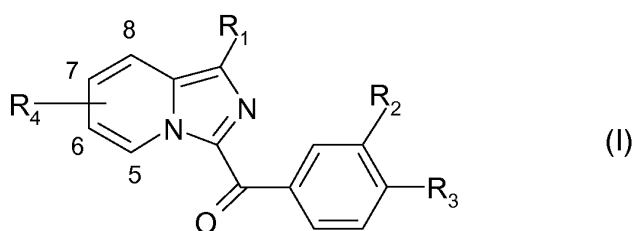
Derivados de imidazopiridina, procedimiento para la preparación de los mismos y uso terapéutico de los mismos

La presente invención se refiere derivados de imidazopiridina que son inhibidores de los FGFs (Factores de Crecimiento Fibroblástico), al procedimiento para la preparación de los mismos y al uso terapéutico de los mismos.

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

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

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



en la que:

15 - R₁ representa

- un átomo de hidrógeno o de halógeno,
- un grupo alquilo opcionalmente sustituido con -COOR₅,
- un grupo alqueno opcionalmente sustituido con -COOR₅,
- un grupo -COOR₅ o -CONR₅R₆,
- un grupo -NR₅COR₆ o -NR₅-SO₂R₆,

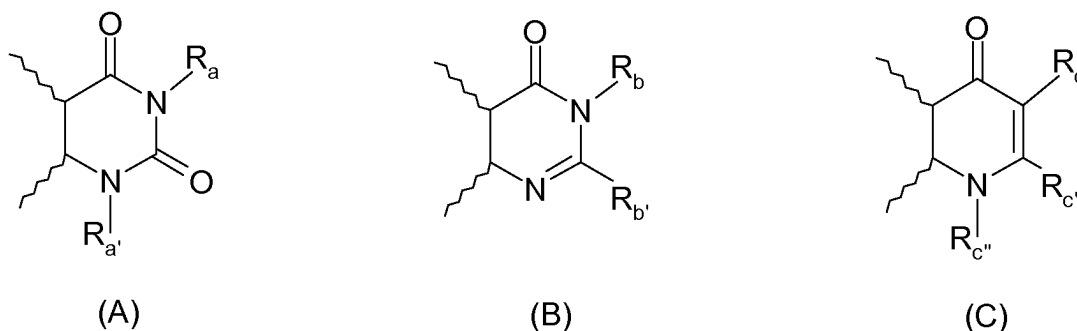
o

25 • 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 dichos grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, -CF₃, -CN, -COOR₅, -Alk-OR₅, -Alk-COOR₅, -CONR₅R₆, -CONR₇R₈, -CO-NR₅-OR₆, -CO-NR₅-SO₂R₆, -NR₅R₆ y -Alk-NR₅R₆, o con un grupo hidroxilo o con un átomo de oxígeno,

30

- n es un número entero de 1 a 3,

- R₂ y R₃ 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) siguientes:



en las que las líneas onduladas representan el núcleo de fenilo al que R_2 y R_3 están unidos, y:

5 * R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo, $-\text{Alk}-\text{CF}_3$, $-\text{Alk}-\text{COOR}_5$, $-\text{Alk}'-\text{COOR}_5$, $-\text{Alk}-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{Alk}'-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{Alk}-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{Alk}-\text{CONR}_5-\text{OR}_6$, $-\text{Alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{Alk}-\text{cicloalquilo}$, $-\text{Alk}-\text{O}-\text{R}_5$, $-\text{Alk}-\text{S}-\text{R}_5$, $-\text{Alk}-\text{CN}$, $-\text{OR}_5$, $-\text{OAlkCOOR}_5$, $-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{NR}_5-\text{COOR}_6$, $-\text{Alk}-\text{arilo}$, $-\text{Alk}-\text{O}-\text{arilo}$, $-\text{Alk}-\text{O}-\text{heteroarilo}$, $-\text{Alk}-\text{heteroarilo}$ o 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 $-\text{S}-\text{R}_5$,

10 * $R_{a'}$ 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 $-\text{Alk}-\text{COOR}_5$,

15 * 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,

20 * $R_{c''}$ 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_4 , situado en la posición 6, 7 u 8 del núcleo de imidazopiridina, representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo $-\text{COOR}_5$,
- un grupo $-\text{CO}-\text{NR}_5-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$,
- 25 • un grupo $-\text{CO}-\text{NR}_5-\text{Alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$, o
- un grupo $-\text{CO}-\text{NR}_5-\text{Alk}-\text{OR}_6$,

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

30 - R_7 y R_8 , que pueden ser iguales 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 alquilénica lineal o ramificada, y

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

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

35 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 mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, son parte de la invención.

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

5

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en forma de hidratos o de solvatos, a saber, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos o solvatos forman parte igualmente de la invención.

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

- 10 - "alquilo" pretende significar: un grupo alifático a base de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- "cicloalquilo" pretende significar: 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, tales como nitrógeno y/o oxígeno, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo. A título de ejemplos, se puede hacer
- 15 mención de grupos ciclopropilo, ciclopentilo, piperazinilo, pirrolidinilo y piperidinilo;
- "grupo alquilo parcialmente cíclico" pretende significar: un grupo alquilo del cual solamente una parte forma un anillo;
- "alquileno" pretende significar: un grupo alquilo divalente lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- 20 - "halógeno" pretende significar: un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo;
- "haloalquilo" pretende significar: 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;
- "arilo" pretende significar: un grupo aromático cíclico que contiene entre 5 y 10 átomos de carbono, por ejemplo un grupo fenilo;
- 25 - "heteroarilo" pretende significar: un grupo aromático cíclico que contiene entre 3 y 10 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, por ejemplo entre 1 y 4 heteroátomos, tales 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; y
- 30 - "heteroarilo de 5 miembros" pretende significar: un grupo heteroarilo que consiste en un anillo de 5 miembros que comprende 1 a 4 heteroátomos (tales como átomos de oxígeno y/o 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;
- 35 - los halógenos se seleccionan preferiblemente de F y Cl.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede hacer mención de un subgrupo de compuestos en el que R_1 representa:

- * un átomo de hidrógeno o de halógeno,
- 40 * un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con $-COOR_5$,
- * un grupo alquenilo que está no sustituido o sustituido con $-COOR_5$,
- * un grupo $-COOR_5$,
- * un grupo $-CONR_5R_6$,
- * un grupo $-NR_5-SO_2R_6$, o
- 45 * un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
- átomos de halógeno;
- grupos alquilo opcionalmente sustituidos con $-COOR_5$;

- grupos -CN (ciano), -C(NH₂)NOH, -COOR₅, -CONR₅R₆, -CO-NR₅-OR₆, -CO-NR₅-SO₂R₆, -COAlk, -CO(OAlk)_nOH, -OR₅, -OCF₃, -O-Alk-COOR₅, -Alk-OR₅, -NR₅R₆ o -NC(O)N(CH₃)₂,

- heteroarilos de 5 miembros opcionalmente sustituido con un grupo alquilo y/o un grupo hidroxilo o un átomo de oxígeno,

5 en el que R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, o grupos alquilo opcionalmente sustituidos con un grupo -NR₇R₈,

R₇ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene 1 o 2 átomos de carbono o un grupo fenilo, n es un número entero que oscila de 1 a 3, o

10 * un grupo heteroarilo que está opcionalmente condensado y/u opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de grupos alquilo, OR₅, -COOR₅, -NR₅R₆ y grupos cicloalquilo, y un átomo de oxígeno, en el que R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo que contienen 1 o 2 átomos de carbono.

15 Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede hacer mención de otro subgrupo de compuestos en el que R₂ y R₃ forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde las fórmulas (A) y (B) definidas anteriormente, preferiblemente que corresponde a la fórmula (A).

La fórmula (A) o (B) es ventajosamente tal que:

20 - R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; -AlkCONR₅R₆; haloalquilo; -CH₂-COOR₅; -Alk-heteroarilo, -Alk-O-fenilo o -Alk-fenilo, en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo y/u OR₅ y/o átomos de halógeno; -Alk-cicloalquilo,

- R_{a'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico, o un grupo -CH₂-OR₅ o -Alk-NR₅R₆,

- R_b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

- R_{b'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, fenilo o -CH₂-COOR₅,

25 en el que los grupos alquilo contienen 1 a 6 átomos de carbono, siendo R₅ como se define anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede hacer mención de otro subgrupo de compuestos en el que R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -COOH, -CO-NH-Alk-NR₇R₈ o -CO-NH-Alk-OH, en el que Alk, R₇ y R₈ son como se definen anteriormente, o también un grupo alquilo, que contiene preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, que está no sustituido.

30 En los compuestos de fórmula (I) según la invención, R₄ está ventajosamente situado en la posición 6 o 7 del núcleo de imidazopiridina.

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

ácido 5-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}-2-fluorobenzoico

35 ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico

ácido 3-{3-[(1-metil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico

ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico

40 ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-(metoximetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico

ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico

45 ácido 3-[3-({3-[2-(4-fluorofenil)etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico

ácido 3-[3-({1-metil-3-[(5-metiltiofen-2-il)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico

ácido 3-[3-({3-[(5-metiltiofen-2-il)metil]-2,4-dioxo-1-propil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il}carbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoico

ácido 3-(3-{[2,4-dioxo-1-propil-3-(tiofen-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico

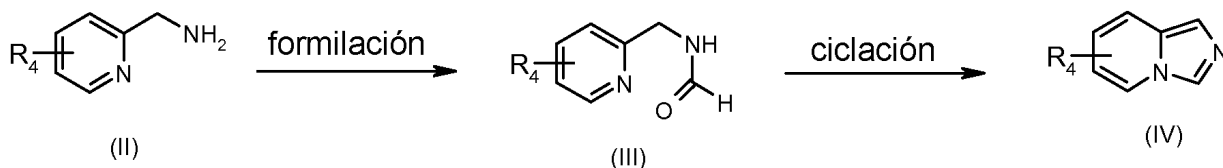
5 ácido 3-[3-({3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il}carbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoico

10 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 métodos de protección y desprotección se dan en “Protective Groups in Organic Synthesis”, Green et al., 3ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

15 En el resto del texto, la expresión “grupo saliente” pretende significar un grupo que se puede escindir fácilmente de una molécula mediante ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par de electrones. Este grupo se puede sustituir así fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Tales grupos salientes son, por ejemplo, halógenos o un grupo hidroxilo activado, tal como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo, para-nitrofenilo, etc. Los ejemplos de grupos salientes y también métodos para la preparación de los mismos 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.

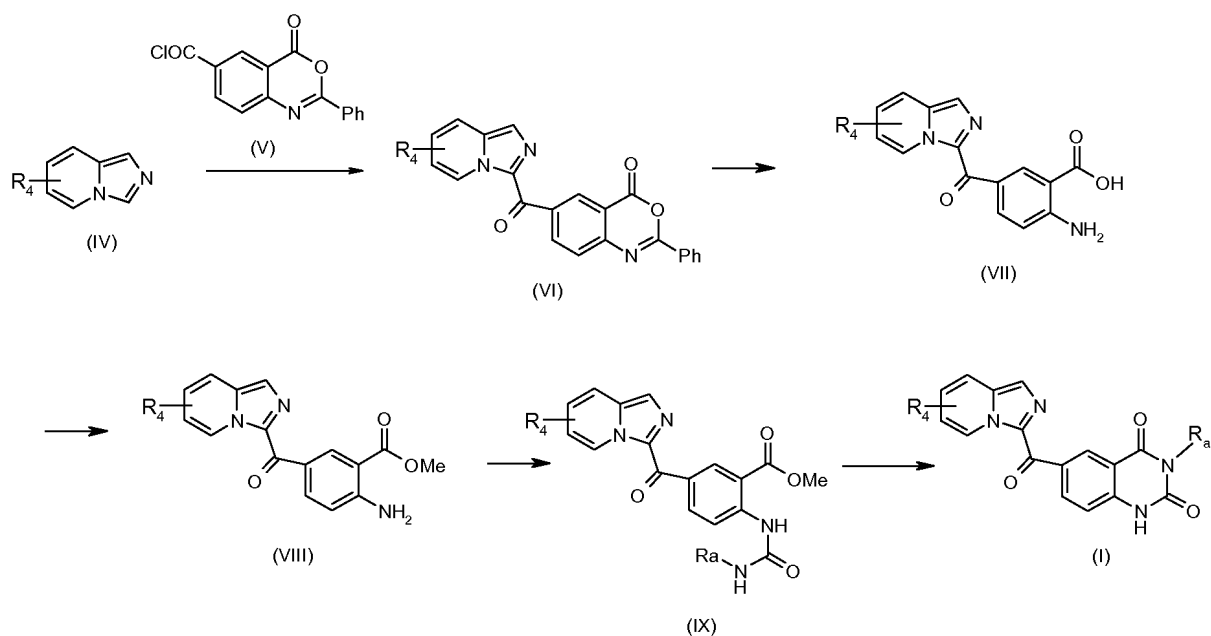
20 Los compuestos de fórmula (IV) se obtienen mediante métodos conocidos en la bibliografía, partiendo de las 2-aminometilpiridinas correspondientes adecuadamente sustituidas, según el siguiente esquema de reacción, descrito en J. Chem. Soc. (1955), 2834-2836



25 Cuando R₄ representa COOR₅, los compuestos de fórmula (II) se obtienen según el esquema de reacción descrito en el documento WO 06/097625.

El Esquema 1 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R₂ y R₃ forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) como se define anteriormente, y en la que R₁ y R_a representan átomos de hidrógeno.

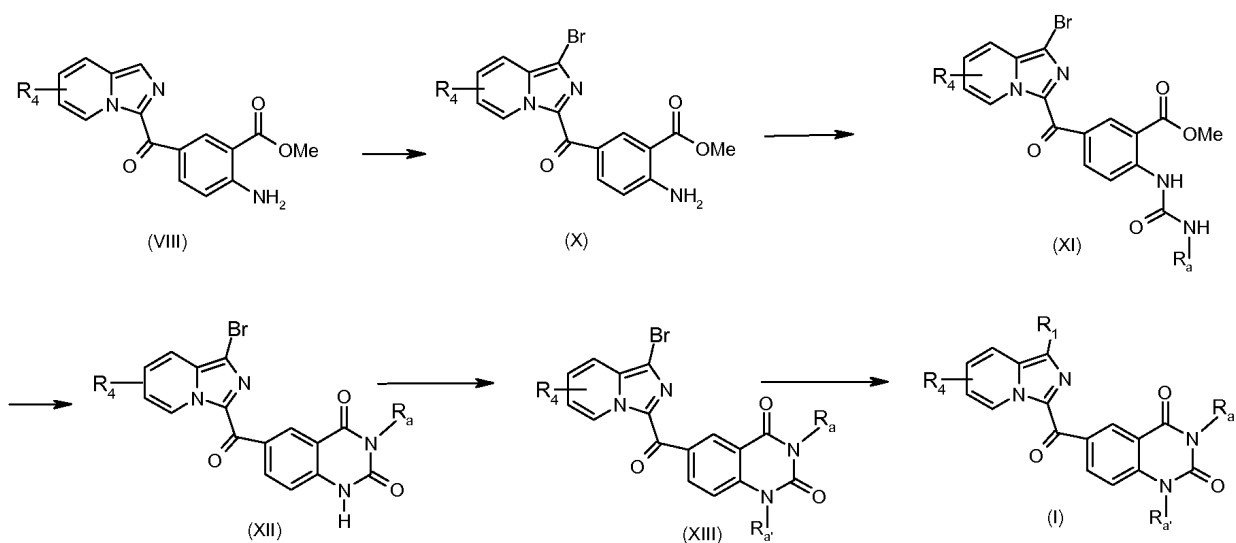
Esquema 1 (Método 1):



El compuesto de fórmula (IV), en la que R₄ es como se define para el compuesto de fórmula I, se condensa con el compuesto de fórmula V a fin de obtener el compuesto de fórmula VI. El compuesto de fórmula VI se somete a una reacción de hidrólisis básica a fin de obtener el compuesto de fórmula VII. La esterificación del compuesto de fórmula VII produce el compuesto de fórmula VIII. Mediante reacción con trifosgeno, se forma el isocianato correspondiente de la fórmula VIII, que se condensa con una amina de fórmula R_aNH₂ a fin de obtener la urea de fórmula IX. El compuesto de fórmula IX se somete a una reacción de ciclación en un medio básico a fin de obtener el compuesto de fórmula I en la que R₄ y R_a son como se definen anteriormente.

El Esquema 2 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R₂ y R₃ forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) como se define anteriormente, y en la que R₁ representa un grupo como se define en la fórmula general, excepto un átomo de hidrógeno.

Esquema 2 (Método 2):



El compuesto de fórmula VIII se somete a una reacción de bromación a fin de obtener el compuesto de fórmula X. Mediante reacción con trifosgeno, se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula X, que se condensa con la amina de fórmula R_aNH₂ para obtener la urea de fórmula XI. El compuesto de fórmula XI se somete

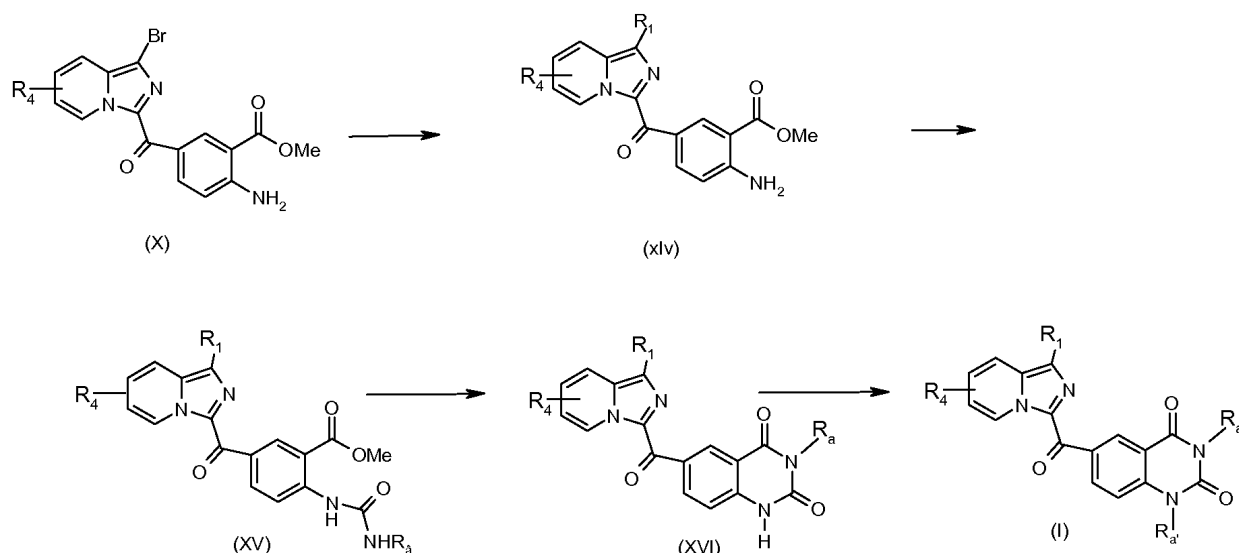
a una reacción de ciclación en un medio básico, a fin de obtener el compuesto de fórmula XII. El compuesto XII se somete a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado $R_a'X$ a fin de obtener el compuesto de fórmula XIII. El compuesto de fórmula XIII se somete, en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base,

- 5 - 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 iminación con benzofenonimina, seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de alquilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,
- 10 - o también a una reacción de cianación con cianuro de cinc, seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$,

a fin de obtener el compuesto de fórmula I en la que R_1 , R_4 , R_a y R_a' son como se define anteriormente.

El Esquema 3 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) como se define anteriormente, y en la que R_1 representa un grupo como se define en la fórmula general, excepto un átomo de hidrógeno, y en la que R_4 es como se define anteriormente.

15 Esquema 3 (Método 3):



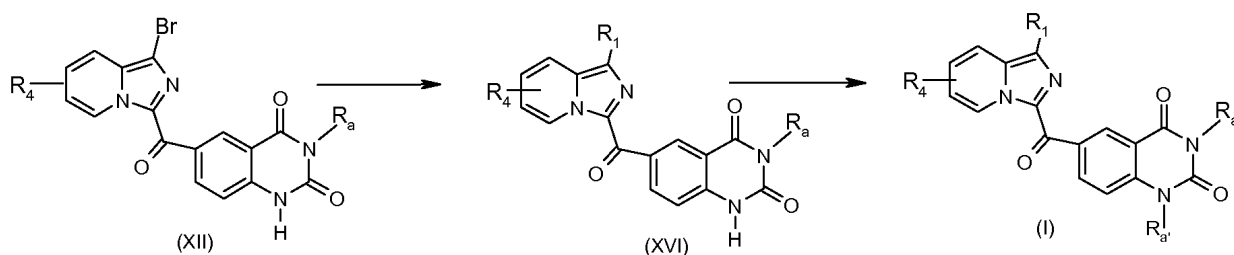
El compuesto de fórmula X se somete, en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base,

- a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o de éster de fenilboronato o de éster de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki,
- 20 - o también a una reacción de iminación con benzofenonimina, seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de alquilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,
- o también a una reacción de cianación con cianuro de cinc, seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$, definiéndose R_5 y R_6 anteriormente,

25 a fin de obtener el compuesto de fórmula XIV en la que R_1 es como se define anteriormente. Mediante reacción con trifosgeno, se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula XIV, que se condensa con una amina de fórmula R_3NH_2 a fin de obtener la urea de fórmula XV. El compuesto de fórmula XV se somete a una reacción de ciclación en un medio básico 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 $R_a'X$ a fin de obtener el compuesto de fórmula I.

30 El Esquema 4 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) como se define anteriormente, y en la que R_1 representa un grupo como se define en la fórmula general, excepto un átomo de hidrógeno, y en la que R_4 es como se define anteriormente.

Esquema 4 (Método 4):



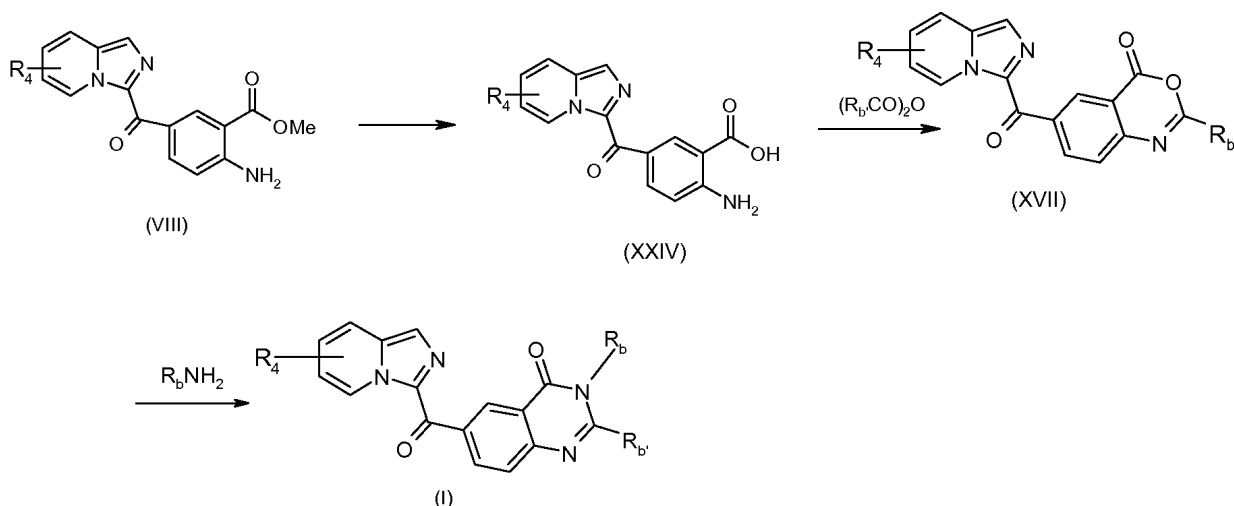
El compuesto de fórmula XII se somete, en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base,

- a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o de éster de fenilboronato o de éster de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki,
- 5 - o también a una reacción de iminación con benzofenonimina, seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de sulfonilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,
- o también a una reacción de cianación con cianuro de cinc, seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$,

10 a fin de obtener el compuesto de fórmula XVI en la que R_1 es como se define anteriormente. 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.

El Esquema 5 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (B) como se define anteriormente, en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, y en la que R_4 es como se define anteriormente.

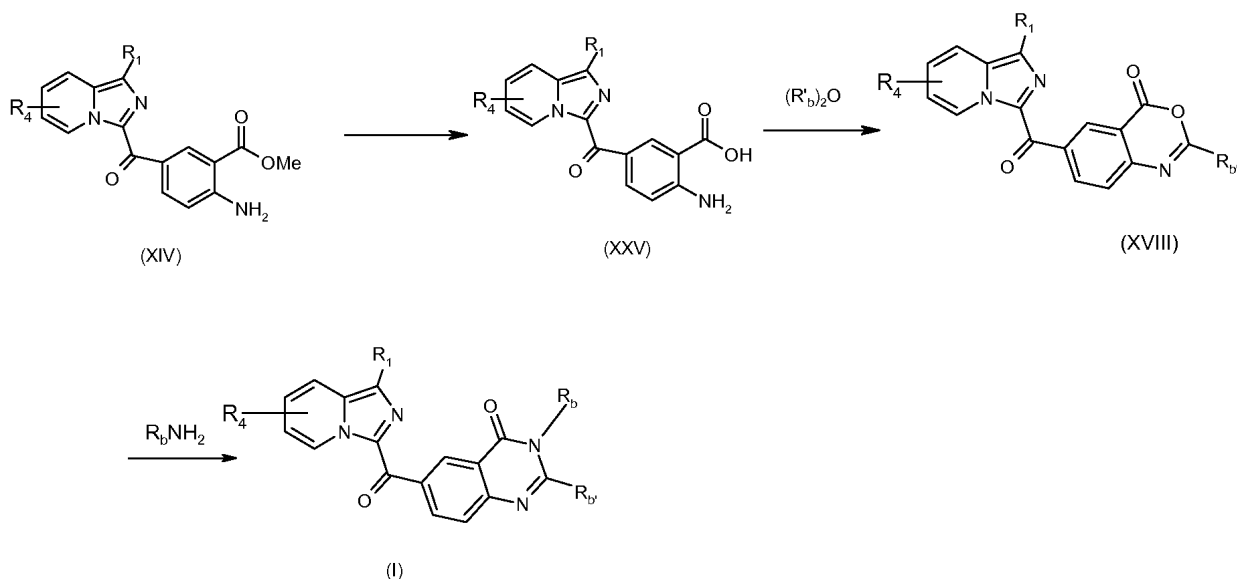
15 Esquema 5 (Método 5):



20 El compuesto VIII se somete a una reacción de saponificación a fin de obtener el compuesto XXIV. El compuesto XXIV se somete subsiguientemente a una reacción de condensación con un anhídrido de alquilo o de arilo $(R_bCO)_2O$ a fin de obtener el compuesto de fórmula XVII. El compuesto de fórmula XVII se somete a una reacción de condensación con una amina R_bNH_2 a fin de obtener un compuesto de fórmula I en la que R_b y $R_{b'}$ son como se definen anteriormente.

El Esquema 6 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (B) como se define anteriormente, y en la que R_1 es como se define anteriormente, excepto un hidrógeno, y en la que R_4 es como se define anteriormente.

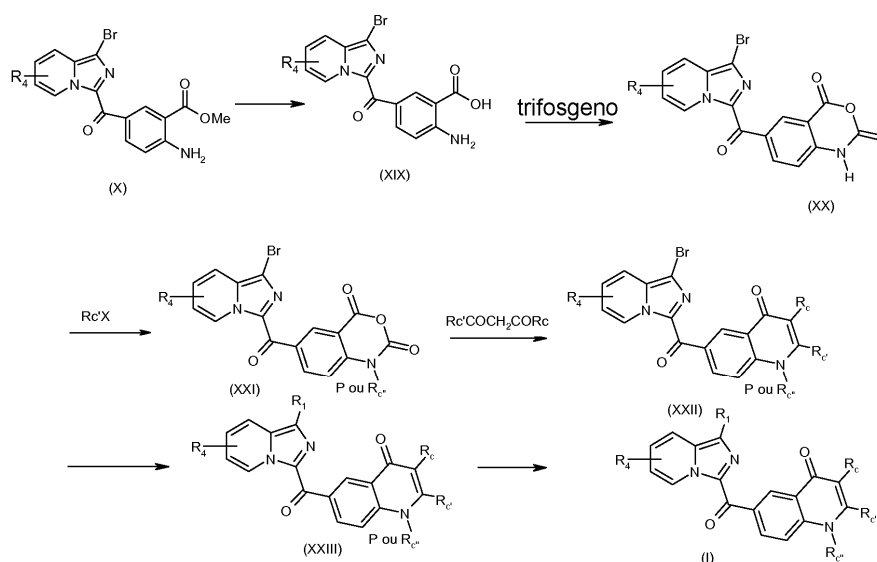
25 Esquema 6 (Método 6):



El compuesto XIV se somete a una reacción de saponificación a fin de obtener el compuesto XXV. El compuesto XXV se somete subsiguientemente a una reacción de condensación con un anhídrido de alquilo o de arilo $(R'_bCO)_2O$ a fin de obtener el compuesto de fórmula XVIII. El compuesto de fórmula XVIII se somete a una reacción de condensación con una amina R_bNH_2 a fin de obtener un compuesto de fórmula I en la que R_b y $R_{b'}$ son como se definen anteriormente.

El Esquema 7 representa una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (C) como se define anteriormente, y en la que $R_{c'}$ y también R_1 y R_4 son como se definen anteriormente.

10 Esquema 7 (Método 7):



El compuesto X se somete a una reacción de saponificación a fin de obtener el compuesto XIX. El compuesto XIX se somete a una reacción de condensación en presencia de trifosgeno, a fin de obtener el compuesto XX. El compuesto XX se somete a una reacción de alquilación en presencia de un derivado halogenado $R_{c'}X$ o de un grupo protector a fin de obtener el compuesto XXI. El compuesto XXI se somete a una reacción de condensación con un derivado malónico a fin de obtener el compuesto XXII, en el que $R_{c'}$ y R_c son como se definen anteriormente. El compuesto XXII 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 iminación con benzofenonimina, seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de sulfonilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,
- o también a una reacción de cianación con cianuro de cinc, seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$,

a fin de obtener el compuesto de fórmula XXIII en la que R_1 es como se define anteriormente. El compuesto XXIII se somete a una reacción de desprotección a fin de obtener los compuestos de fórmula I en la que R_C es un átomo de hidrógeno.

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.

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

Los siguientes ejemplos describen la preparación de ciertos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitantes, e ilustran meramente la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados se refieren nuevamente 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.

Los agentes reaccionantes e intermedios, cuando no se explica su preparación, 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 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.

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

6-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)-3-propilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico,

ácido 3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico,

ácido 3-{3-[(3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico,

3-{3[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida,

6-({1-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)-3-propilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

6-({1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)-3-propilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

N-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}metanosulfonamida,

3-(3-{3-[(3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoato de 2-morfolin-4-il-etilo,

N-[2-(dimetilamino)etil]-3-(3-{3-[(3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida,

ácido 3-(3-{3-[(3-(4-fluorobencil)-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico,

3-(4-fluorobencil)-1-metil-6-[(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

ácido 3-{3-[(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico,

3-{3-[(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida,

6-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)quinazolin-4(3*H*)-ona,

N,N,1,2-tetrametil-4-oxo-6-[(1-piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]-1,4-dihydroquinolin-3-carboxamida,

ácido 3-{3-[(3-[(2-(4-fluorofenoxi)etil)-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico.

Abreviaturas

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

NMP: N-metilpirrolidona

DME: éter dimetílico de etilenglicol

5 DMF: dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

Binap: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

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.

10 - 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.

Ejemplo 1: (compuesto nº 1)

15 6-(Imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)-3-propilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

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

Se añaden 13,4 ml (96 mmoles) de trietilamina a 3,5 g (30 mmoles) de imidazo[1,5-a]piridina [descrita en J. Chem. Soc.; (1955), 2834-2836] en 250 ml de 1,2-dicloroetano, seguido, en una atmósfera de nitrógeno a 0°C, de 13,7 g (48 mmoles) de cloruro de 4-oxo-2-fenil-4*H*-3,1-benzoxazin-6-carbonilo (descrito en el documento WO 05/028476).
20 Tras agitar durante 4,5 horas a temperatura ambiente, el medio de la reacción se filtra. El residuo obtenido se lava con 1,2-dicloroetano. Tras secar toda la noche a 40°C a presión reducida, se obtienen 3 g de un sólido amarillo.

El residuo obtenido se disuelve en 100 ml de NMP. Se añade gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, una disolución de 8,4 g (0,15 moles) de KOH en 10 ml de agua. El medio de la reacción se calienta a 80°C durante 6 horas y después se vierte, a temperatura ambiente, en una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua y después se seca a 40°C a presión reducida toda la noche. Tras la cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una
25 mezcla de diclorometano/metanol/0,1% de trietilamina, y se obtienen 5,5 g de un sólido amarillo.

Se añaden 7 g (0,022 moles) de carbonato de cesio y después, gota a gota, 1,34 ml (0,022 moles) de yoduro de metilo, en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, a 5,5 g (0,02 moles) del residuo obtenido, en 100 ml de DMF. Tras agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, el medio de la reacción se vierte en agua. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua y después se seca toda la noche a 40°C a presión reducida. Se obtienen 5,1 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 192°C

MH+: 296

35 5-(Imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)-2-[(propilcarbamoil)amino]benzoato de metilo

Se añaden 0,35 g (1,2 mmoles) de trifosgeno, a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de 0,5 g (1,7 mmoles) de 2-amino-5-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)benzoato de metilo en 20 ml de dioxano anhidro. Tras calentar durante 2 horas a 100°C, se añaden 0,28 ml (3,4 mmoles) de n-propilamina y después 0,71 ml (5 mmoles) de trietilamina al medio de la reacción a temperatura ambiente. Tras agitar durante 18
40 horas a temperatura ambiente, se añade H₂O. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra a presión reducida. El sólido amarillo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (98/2). Se obtienen 0,410 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 205°C

45 MH+: 381

6-(Imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)-3-propilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Se añaden, a temperatura ambiente, 1,38 ml (1,38 mmoles) de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a una suspensión de 0,436 g (1,15 mmoles) de 5-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)-2-[(propilcarbamoil)amino]benzoato de metilo en 10 ml de metanol. Tras poner a reflujo durante 2 horas, el metanol se concentra a presión reducida. Se añade una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua y después se seca toda la noche a 40°C a presión reducida. Se obtienen 0,27 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 304°C

¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz):

0,91 (t, J=7,17Hz, 3H), 1,63 (c, J=7,59Hz, 2H), 3,89 (t, J=7,17Hz, 2H), 7,25-7,37 (m, 2H), 7,39-7,43 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,97 (d, J=8,86Hz, 1 H), 8,59 (d, J=8,86Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,74 (d, J=7,17Hz, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 2: (compuesto nº 10)

Sal sódica del ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico

2-Amino-5-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

Se añaden 0,42 g (2,4 mmoles) de N-bromosuccinimida, en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, a una disolución de 0,67 g (2,4 mmoles) de 2-amino-5-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)benzoato de metilo en 20 ml de diclorometano. Tras agitar durante 2 h 30, se añade agua. El precipitado formado se separa por filtración, se enjuaga con agua, y se seca toda la noche a 40°C a presión reducida. Se obtienen 0,77 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 230°C

MH+: 375, 377

2-Amino-5-({1-[3-(metoxicarbonil)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)benzoato de metilo

Se añaden 0,248 g (1,38 mmoles) de ácido [4-(metoxicarbonil)fenil]borónico, 0,57 g (2,30 mmoles) de carbonato de potasio en 2 ml de agua, y 0,027 g (0,02 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a una disolución de 0,43 g (1,15 mmoles) de 2-amino-5-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 10 ml de DME, en una atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calienta a 90°C durante 2 horas. El medio de reacción se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se disuelve en 5 ml de DMF. Se añaden 30 µl (0,5 mmoles) de yoduro de metilo y 0,052 g (0,16 mmoles) de carbonato de cesio. Tras agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza con agua y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y después se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se recoge en metanol. Tras filtrar y concentrar toda la noche a 50°C a presión reducida, se obtienen 0,379 g de un polvo amarillo.

Punto de fusión: 203°C

MH+: 430

5-({1-[3-(Metoxicarbonil)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)-2-[(propilcarbamoil)amino]benzoato de metilo

Se añaden 0,181 g (0,61 mmoles) de trifosgeno, en una atmósfera inerte, a 0,75 g (0,87 mmoles) de 2-amino-5-({1-[3-(metoxicarbonil)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)benzoato de metilo en 10 ml de dioxano. El medio de reacción se calienta a 100°C durante 3 horas. Se añaden a temperatura ambiente 0,14 ml (1,75 mmoles) de propilamina y 0,37 ml (2,62 mmoles) de trietilamina. Tras agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza con agua. El medio se filtra, se lava con agua, y se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5). Se obtienen 0,27 g de un polvo amarillo.

Punto de fusión: 212°C

MH+: 515

Ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico

Se añaden 1,31 ml (1,31 mmoles) de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a 0,27 g (0,52 mmoles) de 5-({1-[3-(metoxicarbonil)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)-2-[(propilcarbamoil)amino]benzoato de metilo en 8 ml de metanol. El medio de reacción se calienta a 70°C durante 5,5 horas. El metanol se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en agua. La fase acuosa se acidifica con una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y después se

concentra a presión reducida. El sólido obtenido se recoge en metanol y después se filtra, y se seca a 50°C a presión reducida toda la noche. Se obtienen 0,245 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 365°C

MH+: 469

- 5 Sal sódica del ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico

10 Se añaden 0,51 ml (0,51 mmoles) de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a 0,245 g (0,52 mmoles) de ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico en 5 ml de metanol. El medio de reacción se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Tras añadir éter diisopropílico, el precipitado formado se separa por filtración, se enjuaga con éter diisopropílico, y se seca a 50°C a presión reducida toda la noche. Se obtienen 0,242 g de un polvo amarillo.

Punto de fusión: 383°C

MH+: 469

¹H NMR (D6-DMSO, 400 MHz):

- 15 0,90 (t, J=7,82Hz, 3H), 1,58-1,67 (m, 2H), 3,88 (t, J=7,07Hz, 1 H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,45 (t, J=7,82, 1H), 7,53 (t, J=7,82Hz, 1H), 7,88-7,94 (m, 2H), 8,22 (d, J=8,94Hz, 1H), 8,44 (t, J=1,7Hz, 1H), 8,74 (d, J=8,7Hz, 1H), 9,14 (d, J=1,9Hz, 1H), 9,82 (d, J=7Hz, 1 H), 11,9 (s a, 1 H).

Ejemplo 3 (compuesto nº 8)

Ácido 3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

- 20 Ácido 3-[(4-amino-3-carboxifenil)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

25 Se añaden 3,68 ml (0,026 moles) de trietilamina y después, en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, 1,5 g (8,5 mmoles) de imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo [descrito en el documento WO 06/097625] a 4,02 g (0,014 moles) de cloruro de 4-oxo-2-fenil-4H-3,1-benzoxazin-6-carbonilo en 60 ml de 1,2-dicloroetano. Tras agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra, y se lava con 1,2-dicloroetano, después con una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y después con agua. Tras secar toda la noche a presión reducida a 40°C, el producto obtenido se disuelve en 60 ml de NMP. Se añaden 3,59 g (6,4 mmoles) de hidróxido de potasio disuelto en 11 ml de agua. El medio de reacción se calienta a 100°C durante 4 horas y después se vierte en una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. Tras filtrar, el sólido obtenido se enjuaga con agua y después se seca toda la noche en un horno a presión reducida a 40°C. Se obtienen 5,45 g de un sólido amarillo.

- 30 MH+: 326

3-[[4-Amino-3-(metoxicarbonil)fenil]carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo

35 Se añaden 9,4 g (2,9 mmoles) de carbonato de cesio y después 1,8 ml (2,9 mmoles) de yoduro de metilo, a temperatura ambiente, en una atmósfera inerte, a 4,2 g (1,3 mmoles) de ácido 3-[(4-amino-3-carboxifenil)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico en 60 ml de DMF. Tras agitar durante 4,5 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza con agua. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua, y después se seca a 40°C a presión reducida toda la noche. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano. Se obtienen 1,3 g de un sólido amarillo.

MH+: 354

- 40 3-[[3-(Metoxicarbonil)-4-[(propilcarbamoil)amino]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo

45 Se añaden, a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, 0,14 g (0,49 mmoles) de trifosgeno a 0,3 g (0,7 mmoles) de 3-[[4-amino-3-(metoxicarbonil)fenil]carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo en 10 ml de dioxano anhidro. Tras calentar durante 1 h 15 a 100°C, al medio de reacción se añaden 0,12 ml (1,4 mmoles) de n-propilamina y 0,29 ml (2 mmoles) de trietilamina a temperatura ambiente. Tras agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza con agua. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua, y después se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. El sólido obtenido se tritura en THF y después se filtra y se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 0,21 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 266°C

MH+: 439

Ácido 3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

Se añaden, a temperatura ambiente, 1,2 ml (1,2 mmoles) de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a 0,21 g de 3-({3-(metoxicarbonil)-4-[(propilcarbamoil)amino]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo en 5 ml de metanol. Tras poner a reflujo durante 4 horas, el medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se separa por filtración y después se enjuaga con agua y se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. El sólido obtenido se recristaliza mientras está caliente en metanol y después se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 0,118 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 384°C

MH+: 393

¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz):

0,92 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,59-1,68 (m, 2H), 3,87-3,94 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,2Hz, 1 H), 7,72 (d, J=9,3Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,06 (d, J=9,3Hz, 1 H), 8,59 (d, J=8,51 Hz, 1 H), 9,20(d, J=2,03Hz, 1H), 11,8 (s, 1H), 13,7 (s, 1H).

Ejemplo 4: (compuesto nº 49)

Sal sódica del ácido 3-(3-[(3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico

2-[[4-Fluorobencil)carbamoil]amino]-5-({1-[3-(metoxicarbonil)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)benzoato de metilo

Se añaden, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, 2,14 g (7,2 mmoles) de trifosgeno a 2,58 g (6 mmoles) de 2-amino-5-({1-[3-(metoxicarbonil)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)benzoato de metilo en 50 ml de dioxano. Tras poner a reflujo durante 7 horas, se añaden 2,25 g (18 mmoles) de 4-fluorobencilamina y 1,82 g (18 mmoles) de trietilamina a temperatura ambiente. El medio de reacción se pone a reflujo durante 3 horas y después se concentra a presión reducida. El residuo se tritura en agua. Tras filtrar, el sólido se enjuaga con metanol y después se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 3,3 g de un sólido amarillo.

MH+: 581

Ácido 3-(3-[(3-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico

Se añaden 2,85 ml (0,0285 moles) de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a 3,3 g (5,7 mmoles) de 2-[[4-(4-fluorobencil)carbamoil]amino]-5-({1-[3-(metoxicarbonil)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)benzoato de metilo disuelto en 250 ml de metanol. Tras poner a reflujo durante 2 horas, el medio de reacción se acidifica con 50 ml de una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y después se diluye con 700 ml de agua. El precipitado obtenido se separa por filtración, y se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 3,01 g de un sólido amarillo.

MH+: 535

3-(3-[(3-(4-Fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoato de metilo

Se añaden 2,44 g (7,5 mmoles) de carbonato de cesio y 1,06 g (7,5 mmoles) de yoduro de metilo, en una atmósfera inerte, a 1,3 g (2,5 mmoles) de ácido 3-(3-[(3-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico en 50 ml de DMF. El medio de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se lava con 200 ml de agua y después se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 1,35 g de un sólido amarillo.

MH+: 563

Sal sódica del ácido 3-(3-[(3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico

Se añaden 24 ml (24 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de litio a 1,3 g (2,4 mmoles) de 3-(3-[(3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoato de metilo en 120 ml de THF. El medio de reacción se pone a reflujo durante 5 horas y después se acidifica a 5°C con 45 ml de una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y, finalmente, se diluye con 200 ml de agua. Tras filtrar, el residuo obtenido se seca a presión reducida a 40°C toda la noche.

Se añaden 0,62 ml (0,62 mmoles) de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a 0,35 g (0,64 mmoles) del sólido amarillo obtenido, en 20 ml de metanol. Tras filtrar, el residuo obtenido se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 0,38 g de un sólido amarillo.

MH+: 549

5 ¹H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz):

3,62 (s, 3 H), 5,17 (s, 2 H), 7,11-7,18 (ps t, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,35 - 7,40 (ps t, 8,9 Hz, 1 H), 7,42 - 7,48 (m, 3 H), 7,54 - 7,60 (ps t, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,70 - 7,74 (ps d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,89 - 7,95 (ps t, J = 8,9 Hz, 2 H), 8,26 - 8,30 (ps d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,44 - 8,48 (m, 1 H), 8,96 - 9,01 (ps d, J = 8,9 Hz, 1 H), 9,22 - 9,24 (m, 1 H), 9,88 - 9,91 (ps d, J = 7,2 Hz, 1 H).

10 **Ejemplo 5: (compuesto nº 29)**

3-{3-[(2,4-Dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida

15 Se añaden, a 0°C, en una atmósfera inerte, 10,7 mg (0,2 mmoles) de cloruro de amonio, 5,17 mg (0,4 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina y 49,2 mg (0,2 mmoles) de TOTU a 46,8 mg (0,1 mmoles) de ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico en 2 ml de DMF. El medio de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y después se vierte en 30 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua, y se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 0,042 g de un sólido amarillo.

MH+: 468

¹H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz):

20 δ = 0,92 (t, 3 H, J = 7,7 Hz), 1,66 (tq, 2 H, J = 7,7 Hz, 7,3 Hz), 3,94 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 7,34-7,42 (2 m, 2 H), 7,52-7,61 (2m, 2 H), 7,69 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,96 (m, 1 H), 8,10 -8,23 (2 m, 2 H), 8,41- 8,46 (m, 2 H), 8,80 (dd, 1 H, J = 8,9 Hz, 2,2 Hz), 9,27 (d, 1 H, 1,9 Hz), 9,88 (d, 1 H, J = 7,1 Hz), 11,83 (s, 1 H).

Ejemplo 6: (compuesto nº 34)

6-({1-[3-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil-3-propilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona

25 N'-Acetil-3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzohidrazida

30 Se añaden, en una atmósfera inerte, a 0°C, 29,6 mg (0,4 mmoles) de acetohidrazida, 98,4 mg (0,3 mmoles) de TOTU y 0,104 ml (0,6 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina a 93,7 mg (0,2 mmoles) de ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico en 6 ml de DMF. El medio de reacción se agita durante 1 hora a 0°C y después durante 6 horas a 50°C y después se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en 10 ml de metanol. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con éter dietílico y con pentano, y después se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 45 mg de un sólido amarillo.

MH+: 525

6-({1-[3-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil-3-propilquinazolin-2,4(1H, 3H)-diona

35 Se calientan a 100°C durante 15 minutos 35 mg (0,066 mmoles) de N'-acetil-3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzohidrazida en 1 ml de oxiclورو de fósforo. El medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se hidroliza con agua y con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con metanol. Se obtienen 0,025 g de un sólido amarillo.

40 MH+: 507

¹H-NMR (D6-DMSO, 500MHz):

0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,65 (qt, J = 7,5 Hz, 7,5 Hz, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 3,93 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,33 - 7,43 (m, 2 H), 7,58 - 7,64 (m, 1 H), 7,77 - 7,84 (m, 1 H), 8,04-8,06 (m, 1 H), 8,28 - 8,32 (m, 1 H), 8,39 - 8,43 (m, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,71 - 8,74 (m, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 9,86 - 9,90 (s, 1 H), 11,85 (s a, 1 H).

45 **Ejemplo 7: (compuesto nº 36)**

6-({1-[3-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil-3-propilquinazolin-2,4(1H, 3H)-diona

3-{3-[(2,4-Dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}-N-[(1E)-hidroxietanimidoil]benzamida

5 Se añaden, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, 39 mg (0,24 mmoles) de 1,1'-carbonildiimidazol a 94 mg (0,2 mmoles) de ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico en 5 ml de DMF. Tras agitar durante 12 horas a temperatura ambiente, se añaden 22,2 mg (0,3 mmoles) de acetamidoxima. El medio de reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. El residuo se tritura en éter dietílico, se filtra, y después se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 0,101 g de un sólido amarillo.

MH+: 525

6-[(1-[3-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-3-propilquinazolin-2,4(1*H*, 3*H*)-diona

10 Una disolución de 0,1 g (0,19 mmoles) de 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}-N-[(1*E*)-hidroxietanimidoil]benzamida en 3 ml de DMF se calienta a 120°C durante 5 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en éter dietílico, se filtra, y después se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 0,083 g de un sólido amarillo.

MH+: 507

15 ¹H-NMR (D6-DMSO):

0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,65 (qt, J = 7,5 Hz, 7,5 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 3,94 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,36 - 7,45 (m, 2 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 8,13-8,19 (m, 1 H), 8,36 - 8,45 (m, 2H), 8,68 (s, 1 H), 8,75 - 8,79 (m, 1 H), 9,25. 9,28 (m, 1 H), 9,85 - 9,90 (m, 1 H), 11,85 (s a, 1 H).

Ejemplo 8: (Compuesto nº 13)

20 N-{3-[(2,4-Dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}metanosulfonamida

5-[(1-Bromoimidazo(1,5-a)piridin-3-il)carbonil]-2-[(propilcarbamoil)aminobenzoato de metilo

25 Se añaden, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, 0,55 g (0,0019 moles) de trifosgeno a 1 g (2,7 mmoles) de 2-amino-5-[1-bromo(imidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 30 ml de dioxano anhidro. El medio de reacción se calienta durante 1,5 horas a 100°C. Se añaden a temperatura ambiente 0,44 ml (5,3 mmoles) de n-propilamina y 1,12 ml (8 mmoles) de trietilamina. Después de 2 h 30, el medio de reacción se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y después se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se tritura en diclorometano, se filtra, y después se seca a presión reducida a 40°C toda la noche.

MH+: 459, 461

30 Punto de fusión: 236°C

6-[(1-Bromoimidazo(1,5-a)piridin-3-il)carbonil]-3-propilquinazolin-2,4(1 *H*,3*H*)-diona

35 Se añaden, a temperatura ambiente, 3,14 ml (3,1 mmoles) de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a 1,2 g (2,6 mmoles) de 5-[(1-bromoimidazo(1,5-a)piridin-3-il)carbonil]-2-[(propilcarbamoil)aminobenzoato de metilo en 20 ml de metanol. Tras poner a reflujo durante 3 horas, el medio de reacción se hidroliza con una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con metanol, y después se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 1,09 g de un sólido amarillo.

MH+: 427, 429

Punto de fusión: 322°C

6-[(1-Aminoimidazo(1,5-a)piridin-3-il)carbonil]-3-propilquinazolin-2,4(1 *H*,3*H*)-diona

40 Se añaden, a temperatura ambiente en una atmósfera de argón, 1,45 g (4,7 mmoles) de carbonato de cesio, 1,13 ml (6,7 mmoles) de benzofenonaimina, 0,278 g (0,45 mmoles) de binap y 0,204 g (0,22 mmoles) de dibencilidenacetona dipaladio a 0,955 g (2 mmoles) de 6-[(1-bromoimidazo(1,5-a)piridin-3-il)carbonil]-3-propilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en 20 ml de DMSO. El medio de reacción se calienta a 110°C durante 18 horas. El medio de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida.

45 El residuo obtenido se disuelve en 40 ml de THF. Se añaden 4,5 ml (9 mmoles) de una disolución acuosa 2N de ácido clorhídrico a temperatura ambiente. Tras agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se lava con diclorometano y con metanol, y después se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 0,558 g de un sólido rojo.

MH+: 364

N-{3-[(2,4-Dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}metanosulfonamida

Se añaden, a 0°C en una atmósfera inerte, 0,1 ml (1,2 mmoles) de cloruro de mesilo a 0,25 g (0,4 mmoles) de 6-[(1-aminoimidazo(1,5-a)piridin-3-il)carbonil]-3-propilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en 5 ml de piridina. Tras añadir metanol, el medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se recoge con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico y después con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra a presión reducida. El residuo se recristaliza mientras está caliente en metanol, se purifica en una frita de gel de sílice, se llevándose a cabo la elución con DMF. Se obtienen 0,057 g de un sólido naranja.

Punto de fusión: 334°C

MH+: 442

10 ¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz):

0,88 (t, J=7,37Hz, 3H), 1,55-1,65 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,87-3,90 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,40-7,44 (m, 1 H), 7,92 (d, J=9Hz, 1 H), 8,52 (d, J=8,46Hz, 1 H), 9,15 (d, J=2,18Hz, 1H), 9,71 (d, J=7,1Hz, 1H), 10,2 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 9: (Compuesto nº 82)

15 Hidrocloruro de 3-(3-[[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoato de 2-morfolin-4-il-etilo

Se añaden, en una atmósfera inerte, 0,022 g (0,61 mmoles) de hidrocloruro de 4-(2-cloroetil)morfolina y 0,189 g (1,37 mmoles) de carbonato de potasio a 0,3 g (0,55 mmoles) de ácido 3-(3-[[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico en 8 ml de DMF. Tras agitar durante 18 h a temperatura ambiente y después durante 8 horas a 50°C, el medio de reacción se hidroliza con agua, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y después se concentra a presión reducida. El sólido amarillo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5). Se añaden 0,61 ml de una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico a 0,334 g del sólido amarillo obtenido, en 5 ml de metanol. El medio de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añade éter dietílico y después el medio de reacción se filtra. El precipitado obtenido se enjuaga con éter dietílico y después se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 0,298 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 215°C

MH+: 662

30 ¹H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz):

3,21-3,31 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,46-3,54 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,90-4 (m, 2H), 4,65-4,75 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,67 (d, J=9,28Hz, 1H), 7,73 (t, J=7,69Hz, 1H), 8,07 (d, J=7,69Hz, 1H), 8,29-8,34 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,82 (d, J=9,01 Hz, 1H), 9,27 (d, J=1,85Hz, 1H), 9,83 (d, J=7,16Hz, 1H), 10,9 (s, 1 H).

35 **Ejemplo 10: (Compuesto nº 117)**

Hidrocloruro de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-(3-[[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzamida

Se añaden 0,06 ml (0,55 mmoles) de N,N-dimetiletildiamina, 0,134 g (0,41 mmoles) de TOTU y 0,14 ml (0,82 mmoles) de diisopropiletildiamina a 0,15 g (0,27 mmoles) de ácido 3-(3-[[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico en 5 ml de DMF. El medio de reacción se calienta a 80°C durante 16 horas. El medio de reacción se hidroliza con agua, y se extrae 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. El sólido amarillo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5). Se añaden 0,23 ml de una disolución 1N de ácido clorhídrico en éter dietílico a 0,095 g del sólido amarillo obtenido. Tras agitar durante 1 hora, se añade éter dietílico. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua, y después se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 0,1 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 247°C

MH+: 619

50 ¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz):

2,50(m, 6H), 2,84 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,61 (s, 1H), 3,64-6,70 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,7,11-7,17 (m, 2H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,67-7,71 (m, 2H), 7,93 (d, J=8,19Hz, 1H), 8,19 (d, J=7,51Hz, 1H), 8,38-8,43 (m, 2H), 8,87 (d, J=8,88Hz, 1H), 8,92 (t, J=5,12Hz, 1H), 9,27 (d, J=2Hz, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,84 (d, J=7,1 Hz, 1 H).

5 Ejemplo 11: (Compuesto nº 72)

Sal sódica del ácido 3-(3-[[3-(4-fluorobencil)-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico

3-(3-[[3-(4-Fluorobencil)-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoato de propilo

- 10 Se añaden, en una atmósfera inerte, 1,371 g (4,21 mmoles) de carbonato de cesio y 0,715 g (4,21 mmoles) de yoduro de propilo a 0,75 g (1,4 mmoles) de ácido 3-(3-[[3-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico en 30 ml de DMF. El medio de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, y después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se lava con 100 ml de agua y después se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. El sólido obtenido
- 15 se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (75/1). Se obtienen 0,55 g de un sólido amarillo.

MH+: 619

Sal sódica del ácido 3-(3-[[3-(4-fluorobencil)-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico

- 20 Se añaden 8,9 ml (8,9 mmoles) de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de litio a 0,55 g (0,889 mmoles) de 3-(3-[[3-(4-fluorobencil)-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoato de propilo en 50 ml de THF. El medio de reacción se pone a reflujo durante 6 horas y después se acidifica a 5°C con 17 ml de una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y, finalmente, se diluye con 100 ml de agua. Tras filtrar, el residuo obtenido se seca a presión reducida a 40°C toda la noche.
- 25 Se añaden 0,408 ml (0,408 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio a 0,24 g (0,416 mmoles) del sólido amarillo obtenido, en 20 ml de metanol. Tras filtrar, el residuo obtenido se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 0,24 g de un sólido amarillo.

MH+: 577

1 H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz):

- 30 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,71 (tq, J₁/J₂ = 7,5 Hz, 2 H), 4,18 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 7,17 (ps t, J = 9,3 Hz, 2 H), 7,37 - 7,41 (m, 1 H), 7,44 - 7,49 (3 m, 3 H), 7,59 (m, 1 H), 7,78 (ps d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,91 (2 m, 2 H), 8,28 (ps d, J = 9,8 Hz, 1 H), 8,45 (m, 1 H), 8,99 - 9,02 (m, 1 H), 9,23 (m, 1 H), 9,90 (ps d, J = 7,5 Hz, 1 H).

Ejemplo 12: (Compuesto nº 113)

- 35 3-(4-Fluorobencil)-1-metil-6-[[1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]quinazolin-2,4(1H, 3H)-diona

5-[[1-Bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]-2-[[4-fluorobencil]carbamoil]amino}benzoato de metilo

- Se añaden 3 g (10,4 mmoles) de trifosgeno diluido en 40 ml de dioxano a 5,57 g (14,9 mmoles) de 2-amino-5-[1-bromo(imidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 160 ml de dioxano, en una atmósfera inerte. El medio de reacción se pone a reflujo durante 1 hora. Se añaden a temperatura ambiente 3,7 g (0,030 moles) de 4-fluorobencilamina y 6,22 ml (0,045 moles) de trietilamina. El medio de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y después se hidroliza con agua. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua, y se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. El sólido obtenido se recoge con metanol, se filtra, se enjuaga con metanol, y se seca a presión reducida toda la noche.
- 40

Se obtienen 12 g de un sólido amarillo (rendimiento = 95,5%).

- 45 MH+: 525, 527

Punto de fusión: 203°C

6-[[1-Bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]-3-(4-fluorobencil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona

Se añaden 22,33 ml (22,33 mmoles) de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a 7,8 g (0,0149 moles) de 5-[[1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]-2-[[4-fluorobencil]carbamoil]amino}benzoato de metilo en 100 ml de

metanol. El medio de reacción se pone a reflujo durante 2,5 horas. Después de hidrolizar con agua, el precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua, y se seca a presión reducida a 50°C toda la noche.

El sólido obtenido se recoge en una disolución acuosa 0,1 N de ácido clorhídrico, se filtra, se enjuaga con agua, y se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 5,4 g de un sólido amarillo.

5 Punto de fusión: 325°C

MH+: 494, 496

6-[(1-Bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-3-(4-fluorobencil)-1-metilquinazolin-2,4(1*H*, 3*H*)-diona

10 Se añaden, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, 1,87 g (5,7 mmoles) de carbonato de cesio y 0,39 ml (6,2 mmoles) de yoduro de metilo a 2,6 g (5,17 mmoles) de 6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-3-(4-fluorobencil)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en 50 ml de DMF anhidra. El medio de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y después se filtra. El precipitado se enjuaga con agua y después se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 2,54 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 280°C

MH+: 507, 509

15 3-(4-Fluorobencil)-1-metil-6-[(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]quinazolin-2,4(1*H*, 3*H*)-diona

20 Se añaden 0,04 g (0,32 mmoles) de ácido 3-piridilborónico, 0,2 g (0,81 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado disuelto en 0,29 ml de agua, y 6,2 mg (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 0,15 g (0,27 mmoles) de 6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-3-(4-fluorobencil)-1-metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en 3 ml de DMF en una atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calienta con microondas a 150°C durante 20 minutos. Tras filtrar sobre talco, el medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5). Se obtienen 0,12 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 207°C

MH+: 506

25 Hidrocloruro de 3-(4-fluorobencil)-1-metil-6-[(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

30 Se añaden 0,35 ml (0,35 mmoles) de una disolución 1 N de ácido clorhídrico en éter dietílico a 0,12 g (0,23 mmoles) de 3-(4-fluorobencil)-1-metil-6-[(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en 3 ml de metanol. Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra. El precipitado obtenido se enjuaga con éter dietílico, y se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 0,12 g de un sólido amarillo.

MH+: 506

Punto de fusión: 267°C

¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz):

35 3,60 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,14 (t, J=8,34Hz, 2H), 7,36-7,47 (m, 3H), 7,60 (t, J=7,05Hz, 1 H), 7,65 (d, J=8,98Hz, 1 H), 7,83 (t, J=7,05Hz, 1 H), 8,43 (d, J=8,98Hz, 1H), 8,66-8,75 (m, 2H), 8,83 (d, J=8,98Hz, 1H), 9,30(m, 2H), 9,81 (d, J=7,05Hz, 1 H).

Ejemplo 13: (Compuesto nº 53)

Ácido 3-{3-[(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico

40 Ácido 2-amino-5-(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)benzoico

45 Se añaden, a temperatura ambiente, 60 ml (60 mmoles) de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a 3,74 g (10 mmoles) de 2-amino-5-[1-bromo(imidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 300 ml de metanol y 125 ml de agua. El medio de reacción se pone a reflujo durante 6 horas, y después se añaden 140 ml de una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Tras concentrar el metanol a presión reducida, el precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua, y después se seca a presión reducida a 40°C durante 18 horas. Se obtienen 3,53 g de un sólido amarillo.

MH+: 360, 362

Ácido 2-(acetilamino)-5-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoico

5 Se ponen a reflujo durante 5,5 horas 0,92 g (2,56 mmoles) de ácido 2-amino-5-(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)benzoico en 30 ml de anhídrido acético. El medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en agua y después se filtra y se seca a presión reducida toda la noche a 40°C. Se obtienen 1,1 g de un sólido amarillo.

MH+: 402, 404

6-[(1-Bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-2-metil-3-propilquinazolin-4(3H)-ona

10 Se añaden, a 0°C en una atmósfera inerte, 1,32 g (22,4 mmoles) de n-propilamina a 0,9 g (2,2 mmoles) de 6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-2-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona en 15 ml de ácido acético glacial. El medio de reacción se calienta con microondas durante 45 minutos a 160°C. El medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio. El precipitado obtenido se separa por filtración y después se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 0,67 g de un sólido amarillo.

MH+: 425, 427

15 3-{3-[(2-Metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoato de metilo

20 Se añaden 0,35 g (1,95 mmoles) de ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico, 0,689 g (3,24 mmoles) de fosfato de potasio disuelto en 3 ml de agua, y 0,037 g (0,032 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 0,69 g (1,62 mmoles) de 6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-2-metil-3-propilquinazolin-4(3H)-ona en 15 ml de NMP. El medio de reacción se calienta con microondas durante 15 minutos a 150°C y después se concentra a presión reducida. Tras añadir 100 ml de agua, el precipitado se separa por filtración y después se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (50/1).

MH+: 481

Ácido 3-{3-[(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico

25 Se añaden 7,65 ml de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a 0,735 g (1,53 mmoles) de 3-{3-[(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoato de metilo en 30 ml de THF. El medio de reacción se pone a reflujo durante 2,5 horas. Tras acidificar con 10 ml de una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, el medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en 20 ml de agua. El precipitado obtenido se separa por filtración, y se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 0,52 g de un sólido amarillo.

MH+: 467

¹H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz):

35 0,97 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,69 - 1,76 (m, 2 H), 2,71 (s, 3H), 4,07 - 4,11 (m, 2 H), 7,40 - 7,44 (m, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,71 - 7,80 (m, 2 H), 8,01 - 8,05 (m, 1 H), 8,28 - 8,39 (2 m, 2 H), 8,55 - 8,58 (m, 1 H), 8,79 - 8,82 (m, 1 H), 9,30 - 9,34 (m, 1 H), 9,88 - 9,22 (m, 1 H), 13,23 (s a, 1 H).

Ejemplo 14: (Compuesto nº 55)**3-{3-[(2-Metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida**

40 Se añaden, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, 0,107 g (2 mmoles) de cloruro de amonio, 0,328 g (1 mmol) de TOTU y 0,517 g (4 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina a 0,233 g (0,5 moles) de ácido 3-{3-[(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico en 30 ml de DMF. El medio de reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. Se añaden 50 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo. El precipitado obtenido se separa por filtración, y después se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 0,230 g de un sólido amarillo.

MH+: 466

45 ¹H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz):

0,98 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,74 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 4,10 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40-7,45 (m, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 2 H), 7,67 - 7,71 (m, 1 H), 7,75 - 7,80 (m, 1 H), 7,96 - 8,00 (m, 1 H), 8,19 - 8,23 (m, 2 H), 8,42 - 8,48 (m, 2H), 8,82 - 8,85 (m, 1 H), 9,39 - 9,41 (m, 1 H), 9,90 - 9,95 (m, 1 H).

Ejemplo 15: (Compuesto nº 3)

6-(Imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)quinazolin-4(3H)-ona

Se añaden 0,36 g (3,6 mmoles) de acetato de formamidina a 0,2 g (0,72 mmoles) de ácido 2-amino-5-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)benzoico (descrito en el documento WO 06/097625) en 7 ml de etanol. El medio de reacción se calienta con microondas a 150°C durante 25 minutos. El medio de reacción se hidroliza con una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica heterogénea se filtra. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (90/10). Se obtienen 54 mg de un sólido amarillo.

MH+: 291

Punto de fusión: 289°C

10 ¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz):

7,29-7,47 (m, 2H), 7,80-7,82 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,04-8,07 (m, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,67-8,70 (m, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 9,52-9,53 (m, 1 H), 12,5 (s, 1 H).

Ejemplo 16: (Compuesto nº 177)

N,N-1,2-Tetrametil-4-oxo-6-[[1-(piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida

15 6-[(1-Bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-diona

Se añaden, en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, 1,30 g (4,37 mmoles) de trifosgeno disuelto en 10 ml de dioxano a 1,05 g (2,91 mmoles) de ácido 2-amino-5-(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)benzoico. El medio de reacción se pone a reflujo durante 4 horas, y después se concentra a presión reducida. Se añaden 100 ml de agua al residuo. El precipitado obtenido se separa por filtración a presión reducida a 40°C durante 18 horas. Se obtienen 1,1 g de un sólido amarillo.

MH+: 386, 388

6-[(1-Bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-1-metil-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-diona

25 Se añaden, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, 808 mg (5,7 mmoles) de yoduro de metilo y 164 mg (3,42 mmoles) de hidruro de sodio al 50% a 1,1 g (2,85 mmoles) de 6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-diona en 20 ml de DMF. Tras agitar durante 3 horas, el medio de reacción se vierte en 200 ml de agua enfriada con hielo. El precipitado se separa por filtración, se enjuaga con agua, y después se seca a presión reducida durante 18 horas a 40°C. Se obtienen 1,13 g de un sólido amarillo.

MH+: 402, 403,95

6-[(1-Bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-*N,N*-1,2-tetrametil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida

30 Se añaden, a temperatura ambiente, 1,25 ml de una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio a 333 mg (2,5 mmoles) de *N,N*-dimetilacetacetamida en 3 ml de DMF. Tras agitar durante 1 hora, se añaden 400 mg (1 mmol) de 6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-1-metil-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-diona disuelta en 25 ml de DMF. El medio de reacción se calienta durante 6 horas a 50°C en una atmósfera inerte. El medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol 20/1. Se obtienen 220 mg de un aceite amarillo.

MH+: 467, 469

N,N-1,2-Tetrametil-4-oxo-6-[[1-(piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida

40 Se añaden, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, 115 mg (0,37 mmoles) de ácido 3-piridinilborónico, 331 mg (1,56 mmoles) de fosfato de potasio disuelto en 1 ml de agua, y 18 mg (15,6 μmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 365 mg (0,78 mmoles) de 6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-*N,N*-1,2-tetrametil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida en 20 ml de *N*-metilpirolidona. El medio de reacción se calienta con microondas a 150°C durante 25 minutos y después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol 9/1. Se obtienen 0,290 g de un aceite amarillo.

45 MH+: 466

¹H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz):

2,44 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 7,39 - 7,43 (m, 1 H), 7,59 - 7,64 (2 m, 2 H), 8,07 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 8,44 - 8,49 (2 m, 2 H), 8,67 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,86 (dd, J = 9,7 Hz y 2,2 Hz, 1 H), 9,32 - 9,34 (m, 1 H), 9,55 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 9,93 (d, J = 7,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 17: (Compuesto nº 223)

Sal sódica del ácido 3-[3-({3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]carbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoico

5-[(1-Bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-2-({[2-(4-fluorofenoxi)etil]carbamoil}amino)benzoato de metilo

- 5 Se añaden, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, 4,75 g (16 mmoles) de trifosgeno a 4,99 g (13,33 mmoles) de 2-amino-5-({1-[3-(metoxicarbonil)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil)benzoato de metilo en 220 ml de dioxano. Tras poner a reflujo durante 5 horas, se añaden, a temperatura ambiente, 6,21 g (40 mmoles) de 2-(4-fluorofenoxi)-1-etilamina y 4,05 g (40 mmoles) de trietilamina. El medio de reacción se pone a reflujo durante 3 horas y después se concentra a presión reducida. El residuo se tritura en agua. Tras filtrar, el sólido se enjuaga con metanol y después se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 6,67 g de un sólido amarillo.

MH+: 555

6-[(1-Bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona

- 15 Se añaden 60,1 ml (60,1 mmoles) de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a 6,67 g (12 mmoles) de 5-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-2-({[2-(4-fluorofenoxi)etil]carbamoil}amino)benzoato de metilo disuelto en 600 ml de metanol. Tras poner a reflujo durante 2 horas, el medio de reacción se acidifica con 120 ml de una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico y después se diluye con 2000 ml de agua. El precipitado obtenido se separa por filtración, y se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 5,83 g de un sólido amarillo.

MH+: 523,2, 525,2

6-[(1-Bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-propilquinazolin-2,4(1 H,3H)-diona

- 20 Se añaden, en una atmósfera inerte, 7,22 g (22,16 mmoles) de carbonato de cesio y 5,65 g (33,24 mmoles) de yoduro de propilo a 5,6 g (11,08 mmoles) de 6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona en 300 ml de DMF. El medio de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se lava con 700 ml de agua y después se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 5,74 g de un sólido amarillo.

MH+: 565, 567

3-[3-({3-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]carbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoato de metilo

- 30 Se añaden 2,178 g (12,1 mmoles) de ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico, 4,279 g (20,16 mmoles) de fosfato de potasio disuelto en 30 ml de agua, y 582,4 g (0,504 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 5,7 g (10,08 mmoles) de 6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-propilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona en 180 ml de NMP. El medio de reacción se calienta con microondas durante 15 minutos a 120°C y después se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (100/1). Se obtienen 4,32 g de un sólido amarillo.

MH+: 621,3

Sal sódica del ácido 3-[3-({3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]carbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoico

- 40 Se añaden 69,6 ml (69,6 mmoles) de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de litio a 4,32 g (6,96 mmoles) de 3-[3-({3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]carbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoato de metilo en 500 ml de THF. El medio de reacción se pone a reflujo durante 3 horas y después se acidifica a temperatura ambiente con 150 ml de una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y, finalmente, se diluye con 700 ml de agua. Tras filtrar, el residuo obtenido se seca a presión reducida a 40°C toda la noche.

- 45 Se añaden 5,88 ml (5,88 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio a 4,11 g (6 mmoles) del sólido amarillo obtenido, en 100 ml de metanol. Tras filtrar, el residuo obtenido se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 3,46 g de un sólido amarillo.

MH+: 607,3

P.f.: 190-205°C (descomposición)

1 H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz):

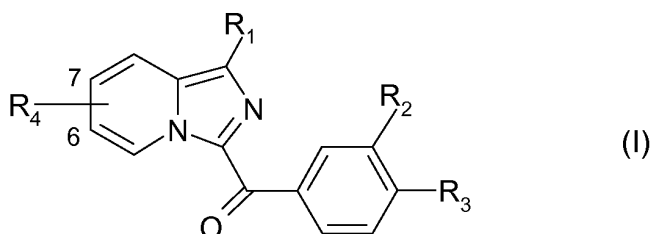
0,98 (t, J=7,7Hz, 3H), 1,71 (tq, J1=J2=7,7Hz, 2H), 4,17 (t, J=7,7Hz, 2H), 4,24 (t, J=6,6Hz, 2H), 4,39 (t, J=6,6Hz, 2H), 6,97-7,00 (2m, 2H), 7,10-7,16 (2m, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,47- 7,52 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,75-7,79 (m, 1H), 7,94-7,98 (2m, 2H), 8,26-8,30 (m, 1 H), 8,49-8,52 (m, 1 H), 8,97-9,02 (m, 1 H), 9,26-9,28 (m, 1 H), 9,89-9,93(m, 1 H).

5 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 indican el enlace unido al resto de la molécula;
- "Mp" representa los puntos de fusión del compuesto, expresado en grados Celsius;

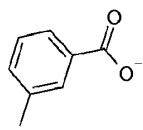
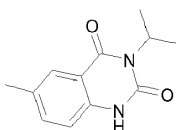
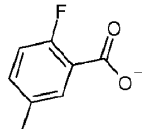
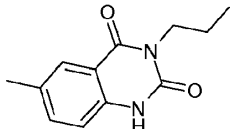
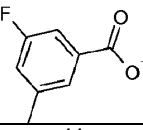
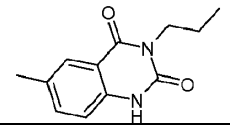
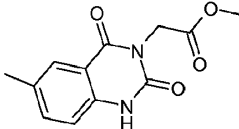
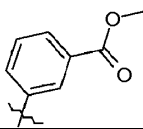
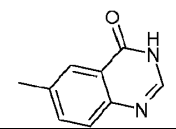
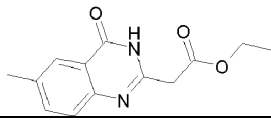
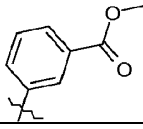
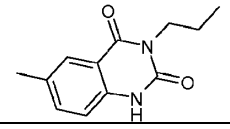
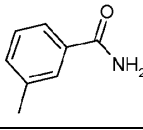
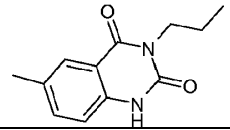
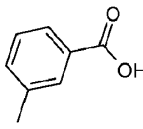
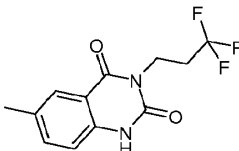
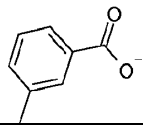
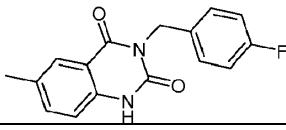
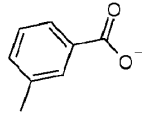
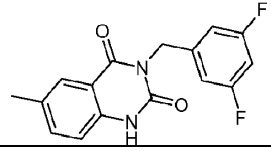
10 - "M+H⁺" representa la masa del compuesto, obtenida mediante LC-MS (cromatografía de líquidos – espectroscopía de masas).

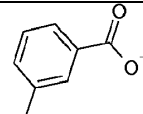
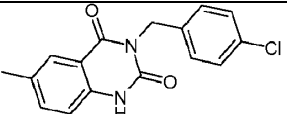
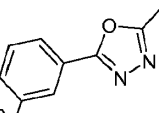
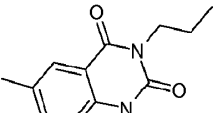
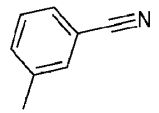
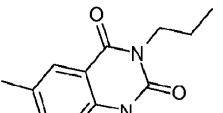
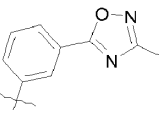
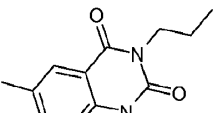
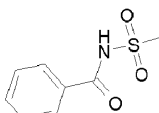
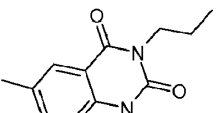
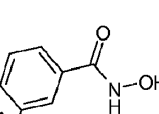
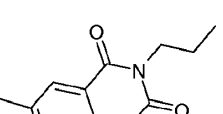
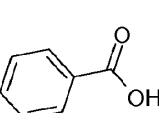
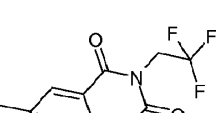
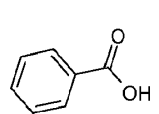
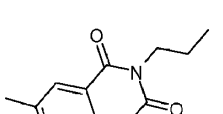
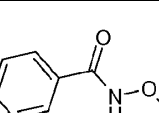
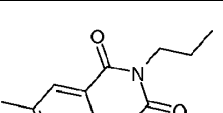
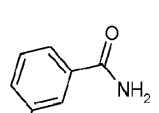
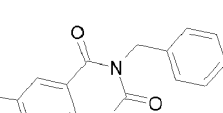
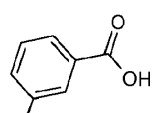
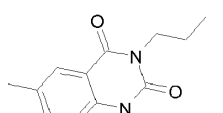
Tabla

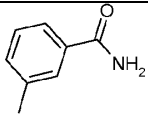
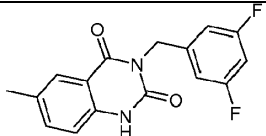
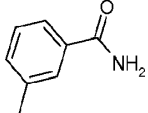
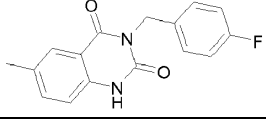
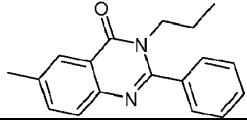
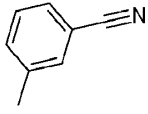
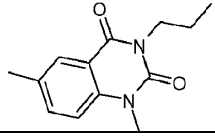
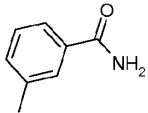
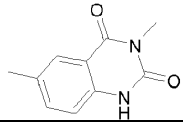
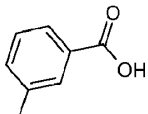
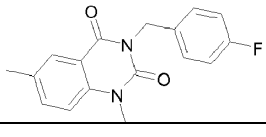
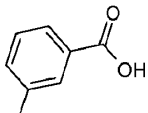
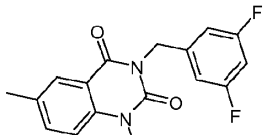
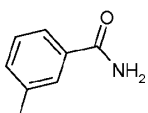
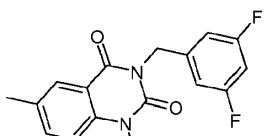
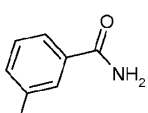
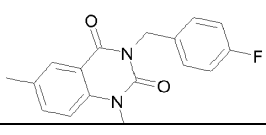
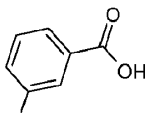
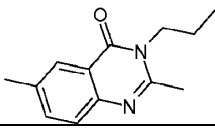
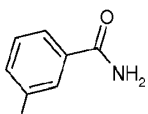
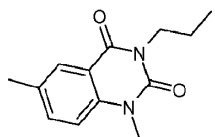
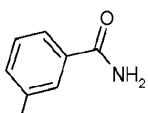
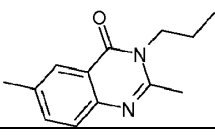


No.	R ₁		R ₄	Sal	Mp (°C)	M+H ⁺
1	H		H	/	304	349
2	H		H	/	341	307
3	H		H	/	289	291
4	H		7-COOH	/	380	393
5	H		7-COOH	/	404	365
7	-CO-NH ₂		H	/	/	392
8	H		6-COOH	/	384	393

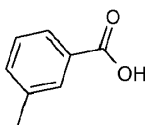
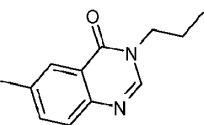
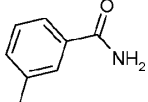
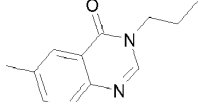
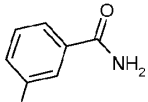
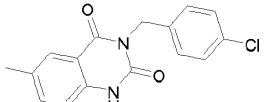
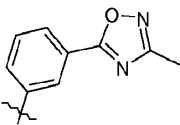
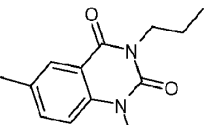
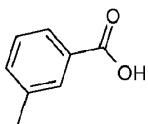
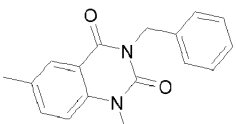
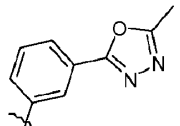
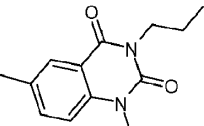
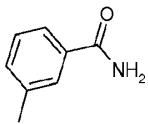
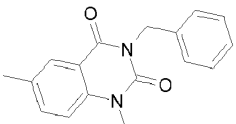
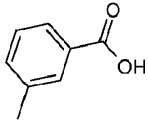
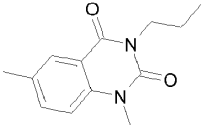
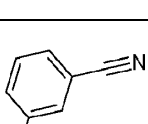
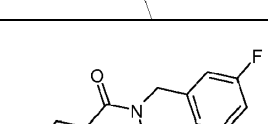
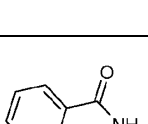
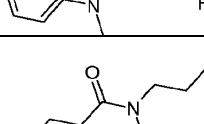
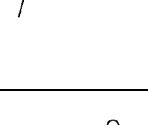
9	H			HCl	234	503
10			H	Na	383	469
11	H		H	Na	398	365
12	H			/	278	436
13	-NH-SO ₂ Me		H	/	334	442
14			H	Na	>41	441
15			H	Na	>410	469
16			H	/	257	497
17			H	/	361	455
18			H	Na	345	440
19			H	Na	340	517

20			H	Na	363	469
21			H	Na	318	487
22			H	Na	390	487
23	H		H	/	308	379
24			H	/	318	425
26	H		H	/	263	377
28			H	/	271	483
29			H	/	345-346	468
30			H	/	371	523
31			H	Na	317	535
32			H	Na	316	553
33			H	Na	325	551

						
34			H	/	/	507
35			H	/	294-296	450
36			H	/	276-277	507
37			H	/	250-260	546
38			H	/	269	484
39			H	/	387	509
40			H	/	184-185	483
41			H	/	255	498
42			H	/	341	516
43			H	/	268	513
44			H	/	340	552

						
45			H	/	319	534
46	H		H	/	/	409
47			H	/	230	464
48			H	/	274	440
49			H	Na	182	549
50			H	/	300-301	567
51			H	/	290	566
52			H	/	305	548
53			H	/	305	467
54			H	/	265	482
55			H	/	238	466

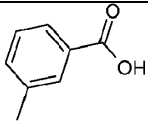
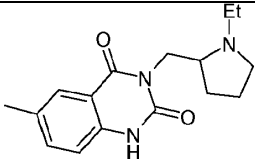
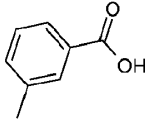
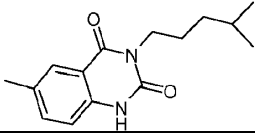
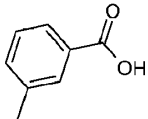
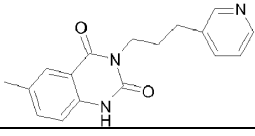
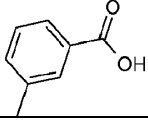
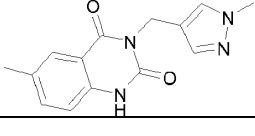
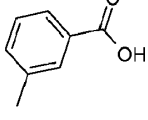
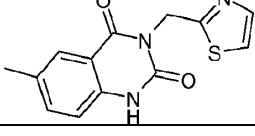
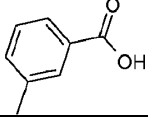
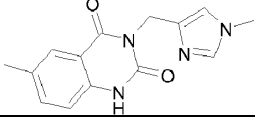
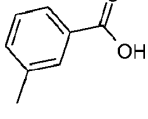
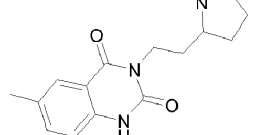
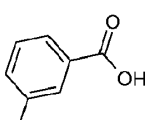
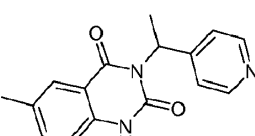
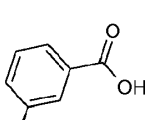
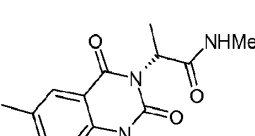
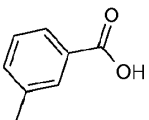
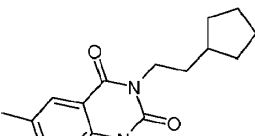
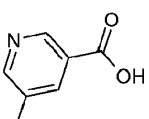
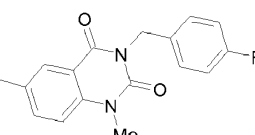
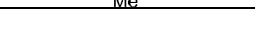
ES 2 556 754 T3

56			H	/	311-312	453
57			H	/	251	452
58			H	/	338	550
59			H	/	241	521
60			H	/	295	531
61			H	/	255	521
62			H	/	298	530
63			H	/	250	511
64			H	/	285	548
65			H	/	231	510
66			H	/	271	523

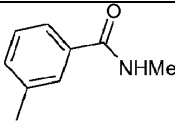
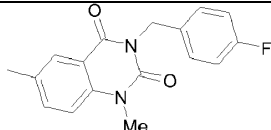
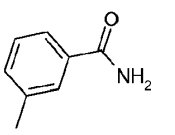
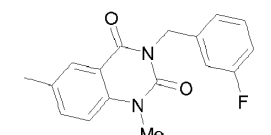
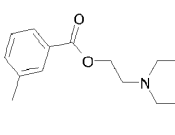
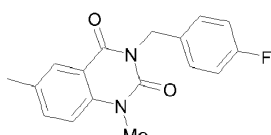
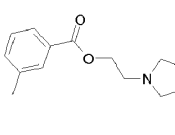
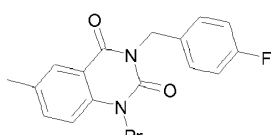
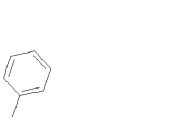
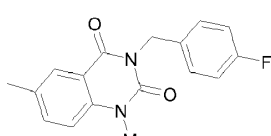
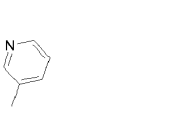
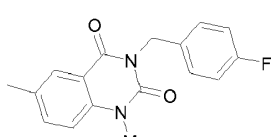
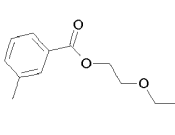
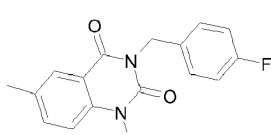
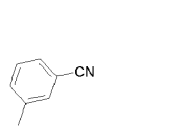
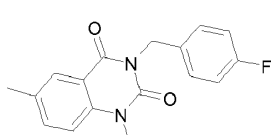
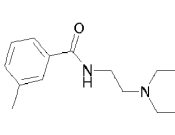
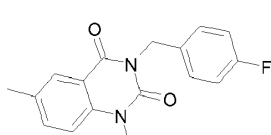
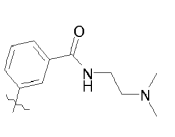
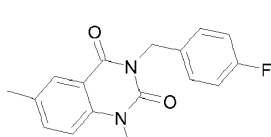
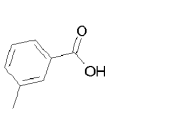
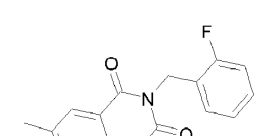
67			H	/	254	522
68			H	/	310	564
69			H	/	319	591
70			H	Na	255	564
71			H	Na	284-286	579
72			H	Na	239-245	577
73			H	/	258	605
74			H	/	250-252	576
75			H	/	297-298	578
76			H	/	150-153	481

77			H	/	140-145	480
78			H	/	263	563
79			H	/	203-204	577
80			H	/	141-143	494
81			H	Na	226-230	494
82			H	Na	215	662
83			H	/	238	620
84			H	Na	235-238	493
85			H	Na	244-246	563
86			H	/	210	646
87			H	/	234	593
88			H	/	266-268	587

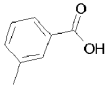
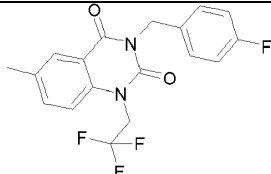
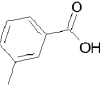
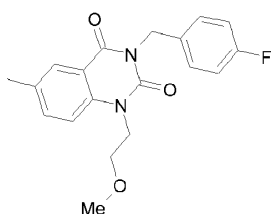
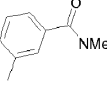
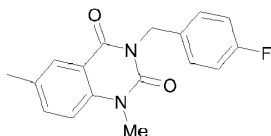
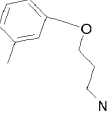
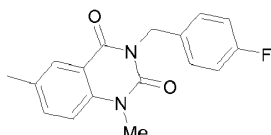
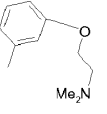
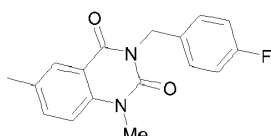
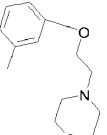
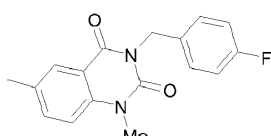
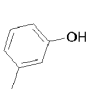
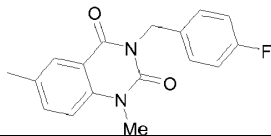
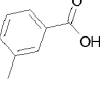
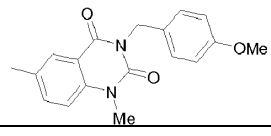
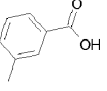
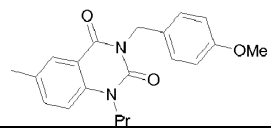
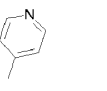
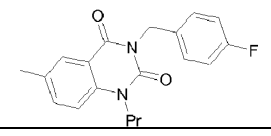
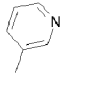
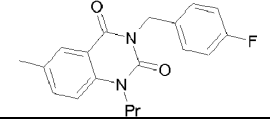
89			H	Na	275-278	549
90			H	Na	222-225	606
91			H	/	/	517
92			H	/	/	442
93			H	/	/	472
94			H	HCl	/	602
95			H	/	/	497
95a			H	HCl	/	554
96			H	HCl	/	575
97			H	HCl	/	575

						
98			H	/	/	511
99			H	HCl	/	583
100			H	/	/	521
101			H	/	/	524
102			H	/	/	521
103			H	/	/	538
104			H	HCl	/	568
105			H	/	/	512
106			H	/	/	523
107			H	HCl	/	550
108			H	/	318	562


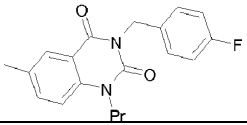
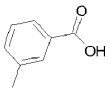
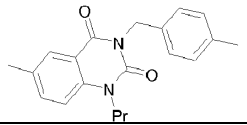
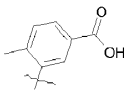
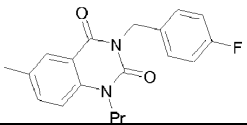
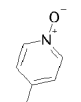
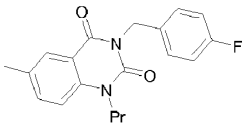
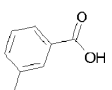
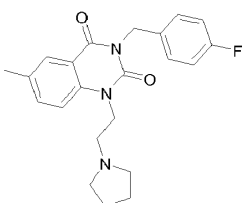

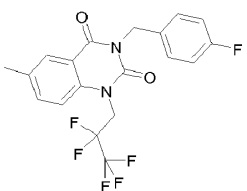

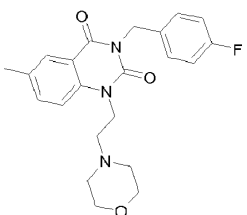
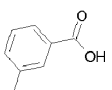
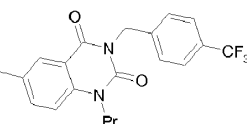
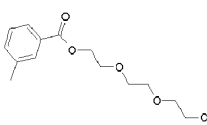
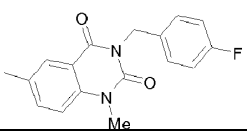
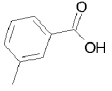
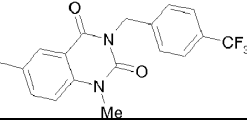
ES 2 556 754 T3


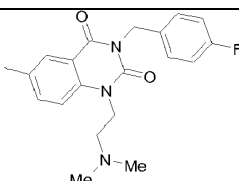
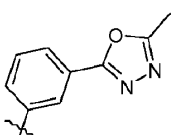
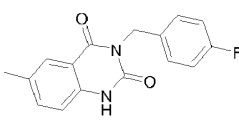
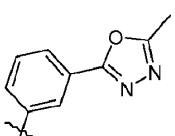
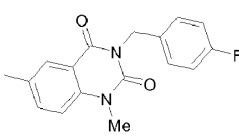
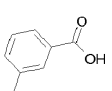
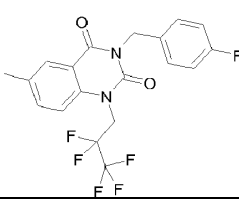
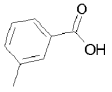
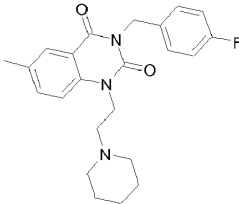
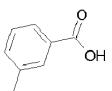
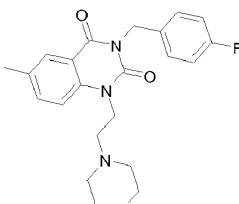

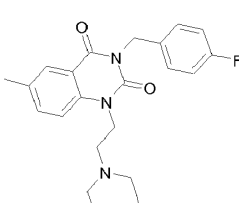

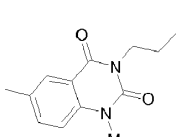

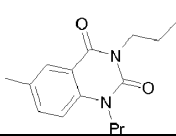
						
109			H	/	/	548
110			H	HCl	177	690
111			H	HCl	187	674
112			H	/	224	505
113			H	HCl	267	506
114			H	/	106	637
115			H	/	/	530
116			H	HCl	214	661
117			H	HCl	247	619
118			H	Na	/	598
119			H	Na	/	617

ES 2 556 754 T3


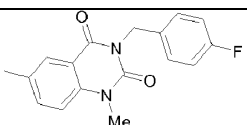
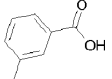
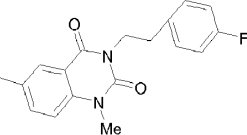

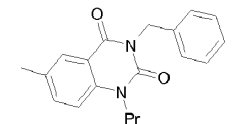

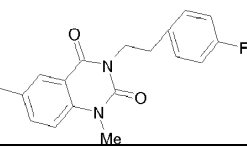
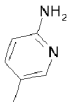
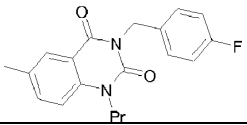

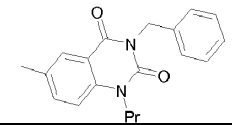

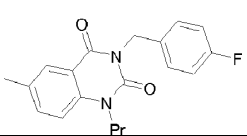
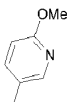
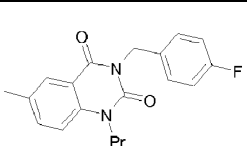

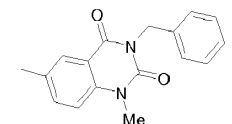
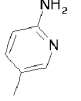
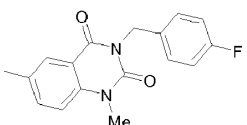
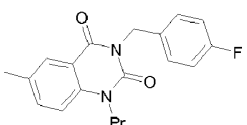
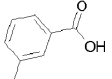
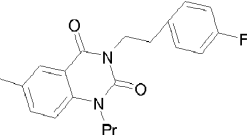
						
120			H	Na	/	593
121a			H	/	259	576
121			H	HCl	247	606
122			H	HCl	287	592
123			H	HCl	274	634
124			H	/	216	521
125			H	Na	258	561
126			H	Na	240	589
127			H	HCl	275	534
128			H	HCl	273	534

ES 2 556 754 T3


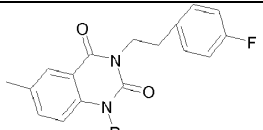

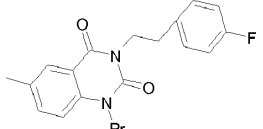

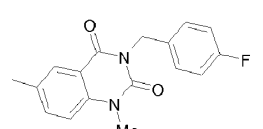

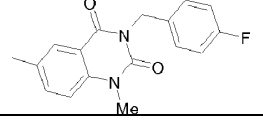
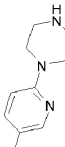
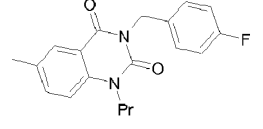

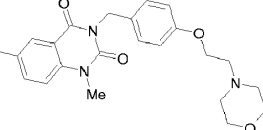

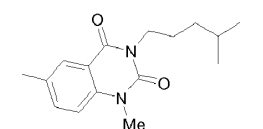

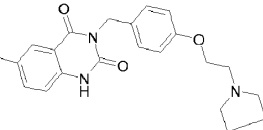

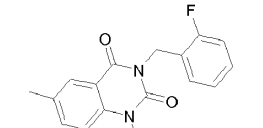

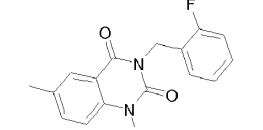

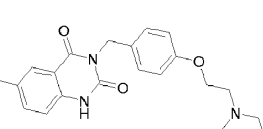
129			H	/	223	550
130			H	Na	246	573
131			H	Na	256	591
132			H	HCl	291	550
133			H	Na	/	632
134			H	/	/	624
135			H	/	/	605
136			H	Na	236	627
137			H	/	112	681
138			H	Na	237	599
139			H	HCl	226	563

						
140			H	/	/	573
141			H	/	/	587
142			H	Na	/	667
143			H	Na	/	646
144			H	Na	/	648
145			H	/	/	603
146			H	HCl	250	440
147			H	HCl	278	468
148			H	/	294	522

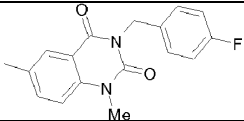
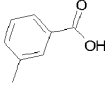
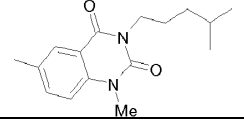

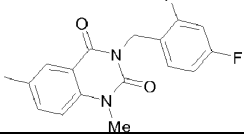
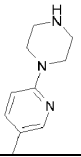
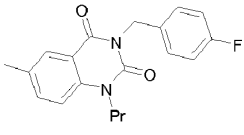

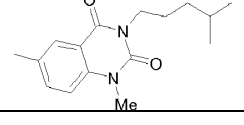

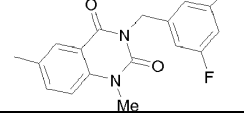

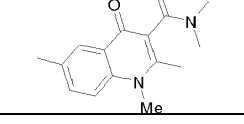
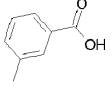
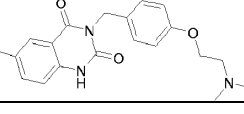
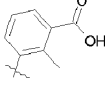
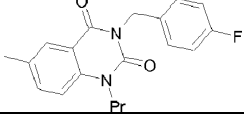

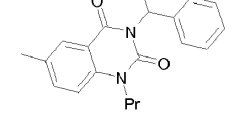
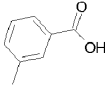
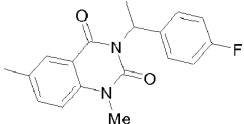
ES 2 556 754 T3


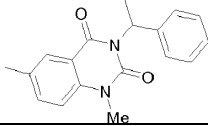

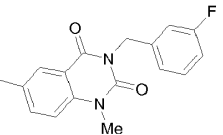

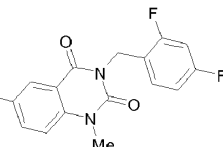

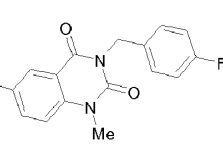

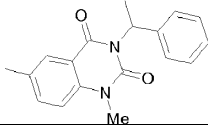
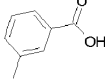
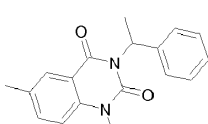
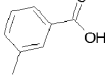
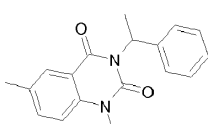

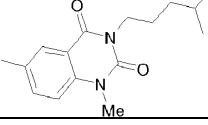

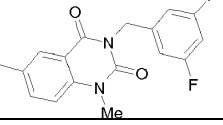
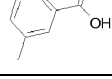
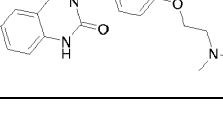
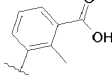
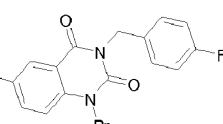
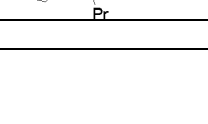
						
149			H	Na	256	563
150			H	HCl	225	516
151			H	/	257	536
152			H	/	259	549
153			H	/	128	532
154			H	/	233	537
155			H	HCl	128	564
156			H	/	/	504
157			H	/	278	521
158	Me		H	/	/	471
159			H	Na	221	591
160			H	HCl	525	548


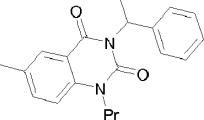

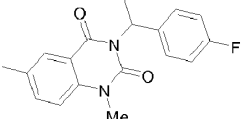
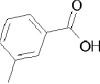
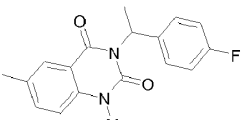

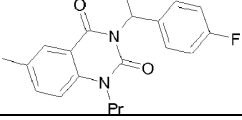
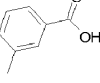
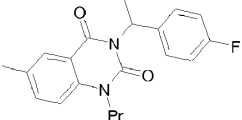
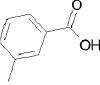
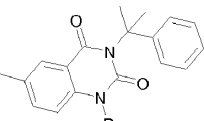
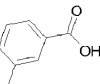
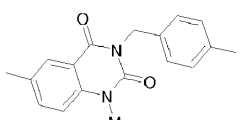
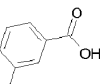
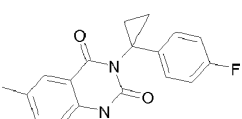

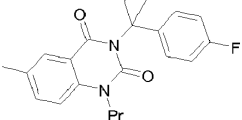
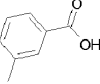
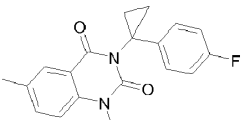

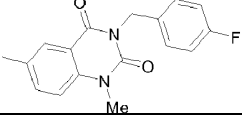

ES 2 556 754 T3

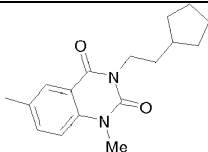
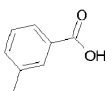
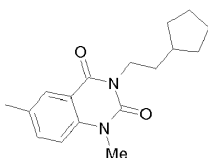

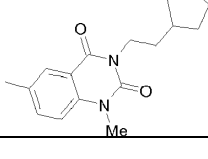
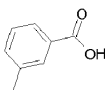
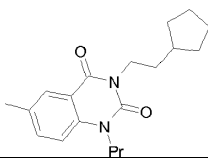

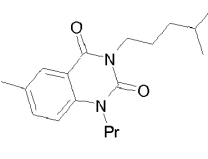
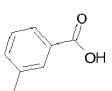
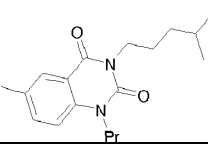

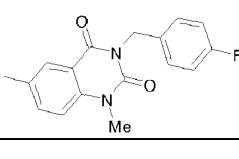

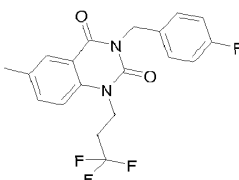

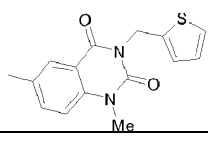
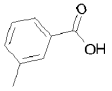

						
161			H	/	250	564
162			H	HCl	230	536
163			H	/	194	509
164			H	/	160	618
165			H	/	/	617
166			H	/	/	482
167			H	/	/	587
168			H	/	/	506
169			H	/	/	522
170			H	/	/	630
171	Me		H	/	/	443

ES 2 556 754 T3

						
172			H	Na	/	525
173			H	/	/	524
174			H	/	261	590
175			H	/	/	498
176			H	/	/	524
177			H	/	/	466
178			H	Na	/	604
179			H	Na	236	591
180			H	HCl	229	530
181			H	Na	270	563
182			H	HCl	261	502

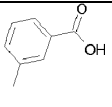
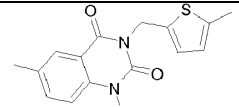
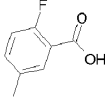
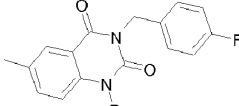
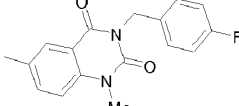
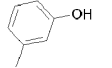
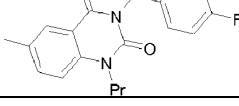
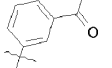
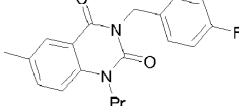
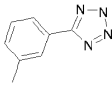
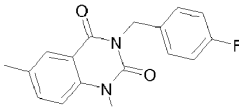
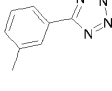
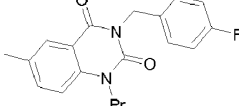
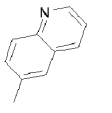
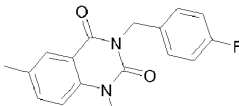
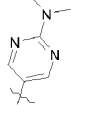
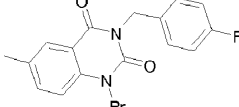
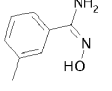
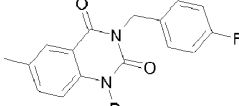
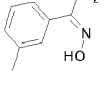
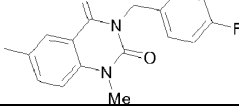
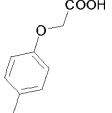
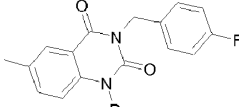
						
183			H	/	/	506
184			H	/	/	524
185			H	/	261	590
186			H	HCl	261	502
187			H	Na	238	573
188			H	Na	274	545
189			H	/	/	498
190			H	/	/	524
191			H	Na	/	604
192			H	Na	236	591
193			H	HCl	229	530

						
194			H	HCl	198	520
195			H	Na	270	563
196			H	HCl	218	548
197			H	Na	233	591
198			H	Na	/	587
199			H	Na	257	545
200			H	Na	285	575
201			H	HCl	264	560
202			H	Na	258	603
203			H	/	/	509
204			H	/	/	494

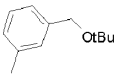
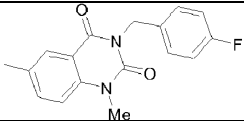
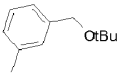
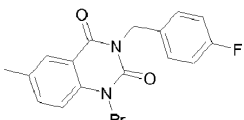
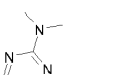
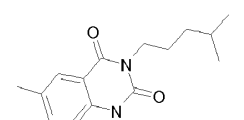
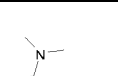
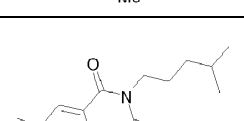
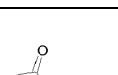
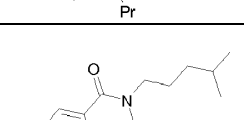
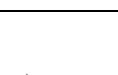
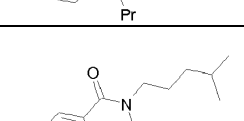

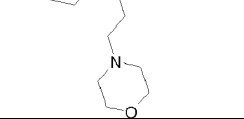
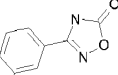
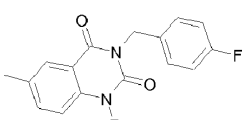
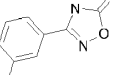
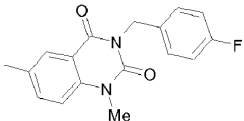

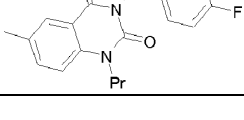

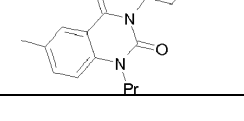
						
205			H	Na	/	537
206			H	/	/	510
207			H	Na	/	565
208			H	/	/	510
209			H	Na	/	553
210			H	HCl	195	506
211			H	/	240	588
212			H	/	/	494
213			H	Na	/	537
214			H	/	/	522

215			H	Na	/	565
216			H	/	/	536
217			H	/	/	564
218			H	/	243	511
219			H	/	255	535
220	nBu		H	/	/	485
221			H	/	/	580
222			H	/	/	508
223			H	Na	/	607
224			H	/	/	536
225			H	Na	/	645
226			H	Na	/	579

ES 2 556 754 T3

						
227			H	Na	313	595
228	H		H	/	/	429
229			H	/	146	549
230			H	/	227	575
231			H	/	/	573
232			H	/	/	601
233			H	HCl	290	556
234			H	/	/	578
235			H	/	/	591
236			H	/	/	563
237			H	Na	217	607
238			H	/	182	591

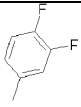
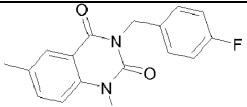
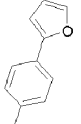
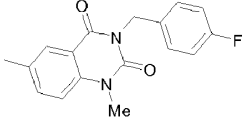
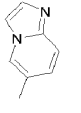
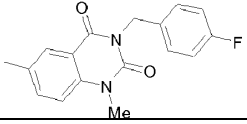

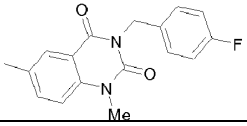
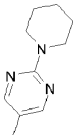
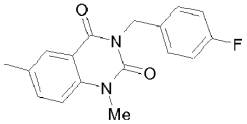
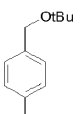
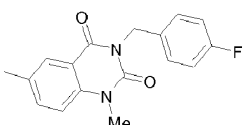
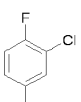
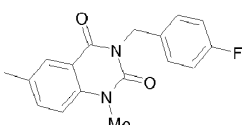
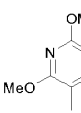
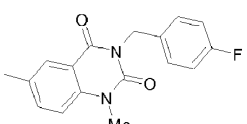
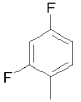
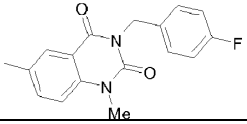

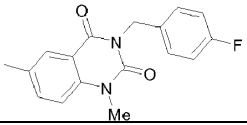
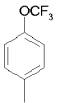
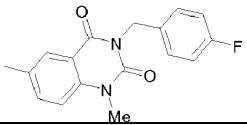
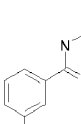
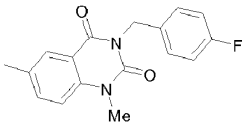
ES 2 556 754 T3

						
239			H	/	108	619
240			H	/	/	526
241			H	/	/	554
242			H	/	285	550
243			H	/	/	625
244			H	/	/	617
245			H	/	/	589
246			H	Na	342	527
247			H	/	/	566
248			H	Na	349	501
249			H	HCl	/	592

ES 2 556 754 T3

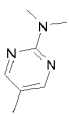
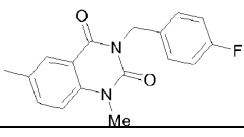
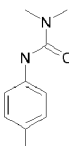
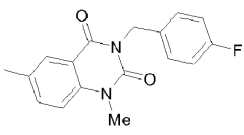
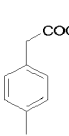
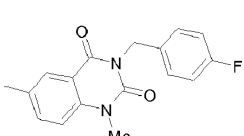
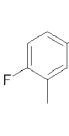
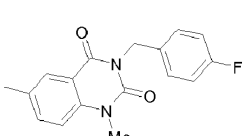
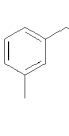
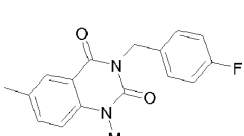
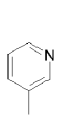
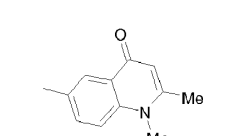
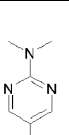
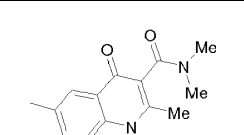
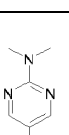
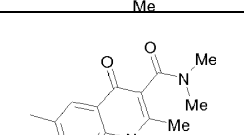
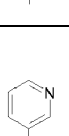
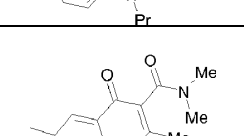
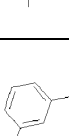
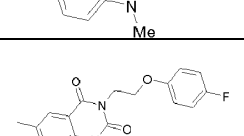
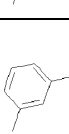
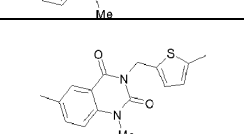
250			H	HCl	/	495
251			H	HCl	/	551
252			H	HCl	/	520
253			H	HCl	/	495
254			H	HCl	/	561
255			H	HCl	/	589
256			H	HCl	/	602
257			H	HCl	/	549
258			H	HCl	/	565
259			H	HCl	/	539
260			H	HCl	/	553
261			H	HCl	/	541

ES 2 556 754 T3

						
262			H	HCl	/	571
263			H	HCl	/	545
264			H	HCl	/	544
265			H	HCl	/	590
266			H	HCl	/	591
267			H	HCl	/	557
268			H	HCl	/	567
269			H	HCl	/	541
270			H	HCl	/	549
271			H	HCl	/	589
272			H	HCl	/	638
273			H	HCl	/	545

ES 2 556 754 T3

274			H	HCl	/	556
275			H	HCl	/	632
276			H	HCl	/	509
277			H	HCl	/	555
278			H	HCl	/	556
279			H	HCl	/	573
280			H	HCl	/	598
281			H	HCl	/	567
282			H	HCl	/	571
283			H	HCl	/	522
284			H	HCl	/	522

285			H	HCl	/	550
286			H	HCl	/	522
287			H	HCl	/	563
288			H	HCl	/	553
289			H	HCl	/	563
290			H	/	/	395
291			H	/	/	510
292			H	/	/	538
293			H	/	/	466
294			H	Na	/	579
295			H	Na	/	551

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

Ejemplo 18: Angiogénesis *in vitro* de células HUVEC inducida por FGF-2

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.

5 Para hacer esto, se depositan matrices compuestas de matrigel (matrigel con cantidad reducida de factor de crecimiento, Becton Dickinson 356230) y de colágeno (colágeno de cola de rata tipo I, Becton Dickinson 354236), en una cantidad de 160 μ l, en cada pocillo Chamberslide (Biocoat Cellware collagen, Tipo I, cubreobjetos 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 permitirles 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, la longitud de la red de microtúbulos formada se midió usando un sistema de análisis de imágenes ayudado por ordenador (Imagenia Biocom, Courtaboeuf, Francia), y se determinó la longitud total de los pseudotúbulos en cada pocillo. La longitud total promedio de la red microcapilar se calculó en μ m para cada condición correspondiente 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.

Ejemplo de cribado para 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 mediante FGF-2. Los compuestos antagonistas nº 71, 72 (ejemplo 11) y 68 se declaran activos puesto que exhiben una actividad inhibidora de la formación de pseudotúbulos que es mayor o igual a 20% a una dosis menor o igual a 300 nM.

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

Compuestos nº	3 nM	30 nM
71	-1	41
72	36	24
68	37	52

Ejemplo 19: Proliferación *in vitro* inducida por FGF-2 de células HUVEC

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.

Para hacer 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 μ l de medio de privación RPMI 1640 (Invitrogen, 31872-025) suplementado con 0,5% o 1% de FCS, 2 mM de glutamina, 1x de 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 eliminó por succión y se sustituyó por 50 μ l de medio de privación que contiene los antagonistas a una concentración 2x, al que se añadieron 50 μ l 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 añadieron 100 μ l de Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente Cell Titer-GLO™ (Promega, G7571) durante 10 min. a fin de medir, por medio de un 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 se consideran 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

Los compuestos nº 49 (ejemplo 4), 71 y 72 (ejemplo 11) son capaces de inhibir 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)

Compuestos nº	30 nM	300 nM
49	9	29
71	35	34
72	38	55

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

Ejemplo 20: 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.

10 El modelo descrito por Colville-Nash *et al.*, en 1995, permite 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 han despertado, los
15 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. Las pieles se retiran entonces y se secan durante 24 h en un horno a 56°C. Los tejidos secos se pesan y se colocan en
20 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 tinte 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 de tinte tras la digestión de los tejidos. Los
25 resultados se expresan como valores medios (± sem). Las diferencias entre los grupos se ensayan con un ANOVA seguido de la prueba de Dunnett, de la cual el grupo de referencia es el grupo de "control de 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 que el ingrediente activo se solubilice. Las moléculas se administran
30 diariamente, de forma oral (una o dos veces al día) mediante sonda nasogástrica. Los antagonistas de la presente invención se consideran activos en tanto que permitan una reducción significativa en el parámetro angiogénico, es decir, una reducción en la cantidad de tinte de rojo carmín en las pieles de los animales ensayados.

Ejemplos de evaluación de antagonistas de FGF-R en el modelo de angiogénesis inflamatoria en ratones. Los compuestos nº 49 (ejemplo 4) y nº 72 (ejemplo 11) a 10 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
35 corresponde a la parte inflamatoria del modelo, y el contenido de tinte 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 tinte de rojo carmín.

Modelo de angiogénesis inflamatoria	% de inhibición del parámetro inflamatorio (masa del granuloma)	% de inhibición del parámetro angiogénico (contenido de tinte)
Compuesto nº 49 (ejemplo 4); 10 mg/kg	40	46
Compuesto nº 223 (ejemplo 17); 10 mg/kg	25	43
Compuesto nº 72 (ejemplo 11); 10 mg/kg	38	43
Compuesto nº 71; 30 mg/kg	28	40

Compuesto nº 149; 10 mg/kg	14	30
Compuesto nº 215; 10 mg/kg	21	39
Compuesto nº 10 (ejemplo 2); 30 mg/kg	19	19

Ejemplo 21: 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.

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.

Ratones (Balb/c, hembras, Charles River, aproximadamente 8 +/- 2 semanas de edad) se anestesiaron mediante inyección intraperitoneal de una mezcla 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. 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) 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: $(L^2 \times I) \times 0,52$. En el día en el que se toman las muestras, 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.

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 49% y una disminución en el número de metástasis pulmonares de hasta 33%.

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, paracrinas o yuxtacrinas, 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.

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, en los procesos de neovascularización de los tumores, se observa tanto proliferación incontrolada de células endoteliales como movilización de angioblastos desde la médula ósea. 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 (HSPGs) situados en la superficie de las células y en las matrices extracelulares. Aunque el papel paracrino de estos dos factores sobre las células endoteliales se ha descrito 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).

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 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, p. 81-451).

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 seres humanos, 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 FGF-R, tal como los compuestos de fórmula I, puede representar una terapia de elección en estas patologías (Vercouter-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); Yayon 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 antisensidos 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 esclerosis 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 para 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 para cánceres de pulmón de tipo NSCLC, solo 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 combinación 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 doxorubicina (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.

- 5 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.

10 Una proteína quimérica que consiste en FGF2 unida a una molécula tal como 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).

15 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, 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.

20 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 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.).

40 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 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.

50 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.

55 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, Irida T et al., J. Immunol., (2002), Vol. 57, p. 168-450; Manabe N, Oda H, Nakamura K, Kuga Y, Uchida S, Kawaguchi H, Rheumatol, (1999), Vol. 20, p. 38-714). Así, los compuestos según la invención representan una terapia de 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 astrogial en astrocitos después de una lesión de la médula espinal (Madiari *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 (Madiari *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, esta muy incrementado 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 innervación 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 acondroplasias (ACH), hipercondroplasias (HCH) y TD (displasia tanatófica); 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. Monsonego 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 dependiente 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, o estómago, o melanomas, o que son sensibles a 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 otro tratamiento adecuado. Los compuestos según la invención también son de uso en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares, tales como 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 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 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 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 mismo 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 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 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.

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
5	Manitol	223,75 mg
	Croscaramelosa sódica	6,0 mg
	Almidón de maíz	15,0 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

10 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.

15 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.

20 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.

25 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, hipertrofia cardíaca, o complicaciones vasculares de la diabetes, tales como las retinopatías diabéticas.

30 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.

35 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.

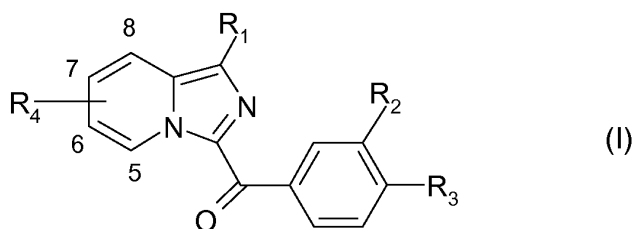
40 La presente invención tiene por objeto igualmente el uso de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, en el tratamiento o prevención de la degeneración macular, tal como la degeneración macular relacionada con la edad (ARMD).

45 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 contexto 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 un compuesto 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 - R_1 representa

- un átomo de hidrógeno o de halógeno,
- un grupo alquilo opcionalmente sustituido con $-\text{COOR}_5$,
- un grupo alquenilo opcionalmente sustituido con $-\text{COOR}_5$,
- un grupo $-\text{COOR}_5$ o $-\text{CONR}_5\text{R}_6$,

10 • un grupo $-\text{NR}_5\text{COR}_6$ o $-\text{NR}_5-\text{SO}_2\text{R}_6$,

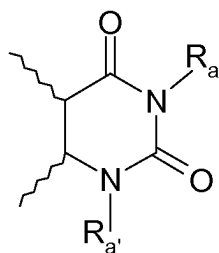
o

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, $-\text{COOR}_5$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{NOH}$, $-\text{OR}_5$, $-\text{O-Alk-COOR}_5$, $-\text{O-Alk-NR}_5\text{R}_6$, $-\text{O-Alk-NR}_7\text{R}_8$, $-\text{Alk-OR}_5$, $-\text{Alk-COOR}_5$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{CO-NR}_5-\text{OR}_6$, $-\text{CO-NR}_5-\text{SO}_2\text{R}_7$, $-\text{CONR}_5-\text{Alk-NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CONR}_5-\text{Alk-NR}_7\text{R}_8$, $-\text{Alk-NR}_5\text{R}_6$, $-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO-Alk}$, $-\text{CO}(\text{OAlk})_n\text{OH}$, $\text{COO-Alk-NR}_5\text{R}_6$, $\text{COO-Alk-NR}_7\text{R}_8$ y grupos heteroarilo de 5 miembros, estando dichos grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}_5$, $-\text{Alk-OR}_5$, $-\text{Alk-COOR}_5$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{CO-NR}_5-\text{OR}_6$, $-\text{CO-NR}_5-\text{SO}_2\text{R}_6$, $-\text{NR}_5\text{R}_6$ y $-\text{Alk-NR}_5\text{R}_6$, o con un grupo hidroxilo o con un átomo de oxígeno,

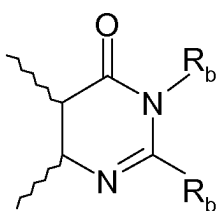
20

- n es un número entero de 1 a 3,

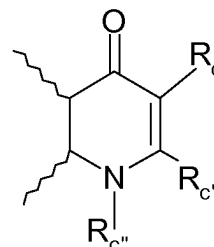
- R_2 y R_3 forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a una de las fórmulas (A), (B) o (C) siguientes:



(A)



(B)



(C)

25 en las que las líneas onduladas representan el núcleo de fenilo al que R_2 y R_3 están unidos, y:

* R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo, $-\text{Alk-CF}_3$, $-\text{Alk-COOR}_5$, $-\text{Alk}'\text{-COOR}_5$, $-\text{Alk-CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{Alk}'\text{-CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{Alk-CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{Alk-NR}_5\text{R}_6$, $-\text{AlkCONR}_5-\text{OR}_6$, $-\text{Alk-NR}_7\text{R}_8$, $-\text{Alk-cicloalquilo}$, $-\text{Alk-O-R}_5$, $-\text{Alk-S-R}_5$, $-\text{Alk-CN}$, $-\text{OR}_5$, $-\text{OAlkCOOR}_5$, $-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{NR}_5-\text{COOR}_6$, $-\text{Alk-arilo}$, $-\text{Alk-O-arilo}$, $-\text{Alk-O-heteroarilo}$, $-\text{Alk-heteroarilo}$ 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, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O-R}_5$ o $-\text{S-R}_5$,

30

- * 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,
- 5 * R_b' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo o -Alk-COOR₅,
- * R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, -CN, -COOR₅, -CO-NR₅R₆, -CONR₇R₈ -CO-NR₅-Alk-NR₅R₆, -CONR₅-Alk-OR₅, -CONR₅SO₂R₆, -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,
- 10 * R_c' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
- * R_c'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueniilo, haloalquilo, cicloalquilo, -Alk-NR₅R₆, -Alk-NR₇R₈, -Alk-OR₅ o -Alk-SR₅,
- R₄, situado en la posición 6, 7 u 8 del núcleo de imidazopiridina, representa:
- un átomo de hidrógeno,
- 15
- un grupo -COOR₅,
 - un grupo -CO-NR₅-Alk-NR₅R₆,
 - un grupo -CO-NR₅-Alk-NR₇R₈, o
 - un grupo -CO-NR₅-Alk-OR₆,
- R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos haloalquilo o grupos alquilo, grupos cicloalquilo o un grupo Ms (mesilo),
- 20
- R₇ y R₈, que pueden ser iguales 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 alquilénica lineal o ramificada, y
- Alk' representa una cadena alquilénica lineal, ramificada, cíclica o parcialmente cíclica,
- 25 opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ representa:
- * un átomo de hidrógeno o de halógeno,
 - * un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con -COOR₅,
 - * un grupo alqueniilo que está no sustituido o sustituido con -COOR₅,
- 30
- * un grupo -COOR₅,
 - * un grupo -CONR₅R₆,
 - * un grupo -NR₅-SO₂R₆, o
 - * un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
- átomos de halógeno;
- 35
- grupos alquilo opcionalmente sustituidos con -COOR₅;
 - grupos -CN (ciano), -C(NH₂)NOH, -COOR₅, -CONR₅R₆, -CO-NR₅-OR₆, -CO-NR₅-SO₂R₆, -COAlk, -CO(OAlk)_nOH, -OR₅, -OCF₃, -O-Alk-COOR₅, -Alk-OR₅, -NR₅R₆ o -NC(O)N(CH₃)₂,
 - heteroarilos de 5 miembros opcionalmente sustituido con un grupo alquilo y/o un grupo hidroxilo o un átomo de oxígeno,
- 40 en el que R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, o grupos alquilo opcionalmente sustituidos con un grupo -NR₇R₈,

R₇ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene 1 o 2 átomos de carbono o un grupo fenilo, n es un número entero que oscila de 1 a 3, o

5 * un grupo heteroarilo que está opcionalmente condensado y/u opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de grupos alquilo, OR₅, -COOR₅, -NR₅R₆ y grupos cicloalquilo, y un átomo de oxígeno, en el que R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo que contienen 1 o 2 átomos de carbono.

opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ y R₃ forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo de 6 miembros nitrogenado que corresponde a cualquiera de las fórmulas (A) y (B) como se definen en la reivindicación 1, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ y R₃ forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo de 6 miembros nitrogenado que corresponde a la fórmula (A) como se define en la reivindicación 1, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la fórmula (A) o (B) es tal que:

- R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; -AlkCONR₅R₆; haloalquilo; -CH₂-COOR₅; -Alk-heteroarilo, -Alk-O-fenilo o -Alk-fenilo, en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo y/u OR₅ y/o átomos de halógeno; -Alk-cicloalquilo,

20 - R_{a'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico, o un grupo -CH₂-OR₅ o -Alk-NR₅R₆,

- R_b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

- R_{b'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, fenilo o -CH₂-COOR₅,

25 en el que los grupos alquilo contienen 1 a 6 átomos de carbono, siendo R₅ como se describe en la reivindicación 1.

opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -COOH, -CO-NH-Alk-NR₇R₈ o -CO-NH-Alk-OH, o también un grupo alquilo, que contiene preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, que está no sustituido, en el que Alk, R₇ y R₈ son como se describen en la reivindicación 1.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionado de los siguientes compuestos:

6-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)-3-propilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico,

ácido 3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico,

35 ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico,

3-{3[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida,

6-({1-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)-3-propilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

6-({1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)-3-propilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

40 N-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}metanosulfonamida,

3-(3-[[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoato de 2-morfolin-4-il-etilo,

N-[2-(dimetilamino)etil]-3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzamida,

45 ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico,

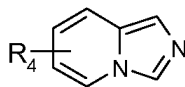
3-(4-fluorobencil)-1-metil-6-[(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]quinazolin-2,4(1H, 3H)-diona,
 ácido 3-{3-[(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico,
 3-{3-[(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida,
 6-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)quinazolin-4(3H)-ona,

5 *N,N*,1,2-tetrametil-4-oxo-6-[(1-(piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida,
 ácido 3-[3-({3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoico,

opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

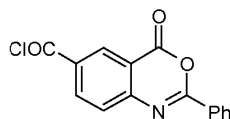
10 8. Procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R₂ y R₃ forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) como se define en la reivindicación 1, en la que R₁ y R_a representan átomos de hidrógeno, caracterizado por que:

- el compuesto de fórmula (IV)



(IV)

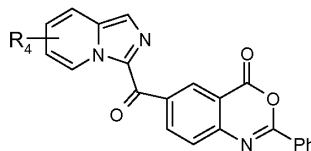
en la que R₄ es como se define en la reivindicación 1, se condensa con el compuesto de fórmula (V)



(V)

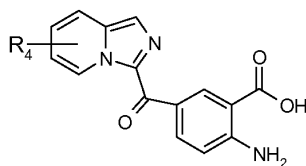
15

a fin de obtener el compuesto de fórmula (VI)



(VI)

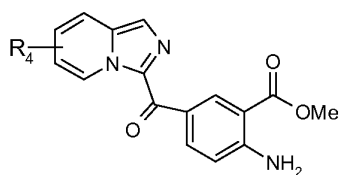
- el compuesto de fórmula (VI) se somete a una reacción de hidrólisis básica a fin de obtener el compuesto de fórmula (VII):



(VII)

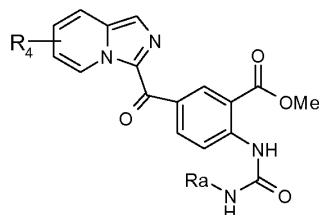
20

- se lleva a cabo una reacción de esterificación del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

- el compuesto de fórmula (VIII) se somete a la acción de trifosgeno para formar el isocianato correspondiente al compuesto (VIII), 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 (IX),



(IX)

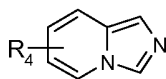
5

- la urea de fórmula (IX) se somete a una reacción de ciclación en un medio básico.

9. Procedimiento para preparar un derivado de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) como se define en la reivindicación 1, R_1 es como se define en la reivindicación 1, con la condición de que R_1 no represente un átomo de hidrógeno, y R_4 es como se define en la reivindicación 1, caracterizado por que:

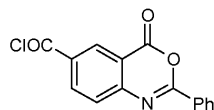
10

- el compuesto de fórmula (IV)



(IV)

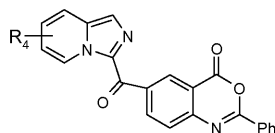
en la que R_4 es como se define en la reivindicación 1, se condensa con el compuesto de fórmula (V)



(V)

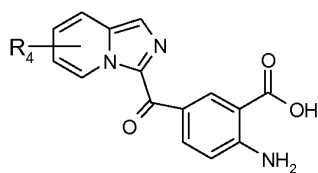
15

a fin de obtener el compuesto de fórmula (VI)



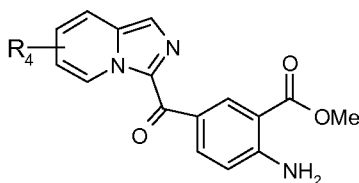
(VI)

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



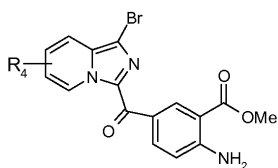
(VII)

- se lleva a cabo una reacción de esterificación del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (VIII)



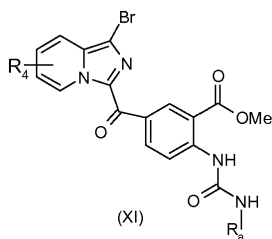
(VIII)

5 - el compuesto de fórmula (VIII) se somete a una reacción de bromación a fin de obtener el compuesto de fórmula (X):



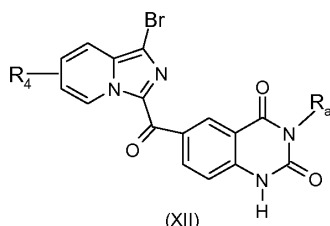
(X)

- el derivado de fórmula (X) se somete a la acción de trifosgeno y se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula (X), 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 (XI),



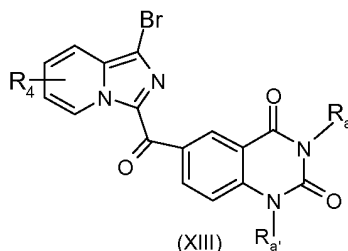
(XI)

10 - el compuesto de fórmula (XI) se somete a una reacción de ciclación en un medio básico a fin de obtener el compuesto de fórmula (XII),



(XII)

15 - el compuesto de fórmula (XII) 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, a fin de obtener el compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

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

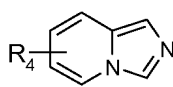
- a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o de éster de fenilboronato o de éster de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki,

- o también a una reacción de iminación con benzofenonimina, seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de alquilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,

5 - o también a una reacción de cianación con cianuro de cinc, seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$, definiéndose R_5 y R_6 en la reivindicación 1.

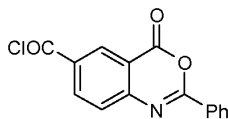
10 10. Procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) como se define en la reivindicación 1, y en la que R_1 y R_4 representan grupos como se definen en la reivindicación 1, con la condición de que R_1 no sea un átomo de hidrógeno, caracterizado por que:

- el compuesto de fórmula (IV)



(IV)

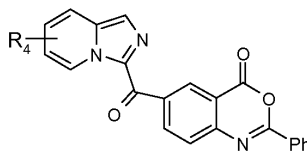
en la que R_4 es como se define en la reivindicación 1, se condensa con el compuesto de fórmula (V)



(V)

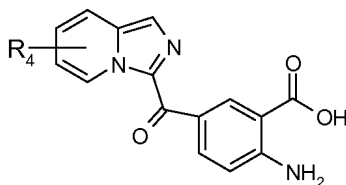
15

a fin de obtener el compuesto de fórmula (VI)



(VI)

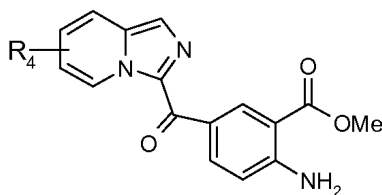
- el compuesto de fórmula (VI) se somete a una reacción de hidrólisis básica a fin de obtener el compuesto de fórmula (VII):



(VII)

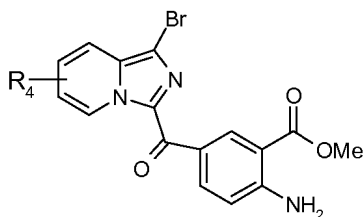
20

- se lleva a cabo una reacción de esterificación del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

- el compuesto de fórmula (VIII) se somete a una reacción de bromación a fin de obtener el compuesto de fórmula (X):



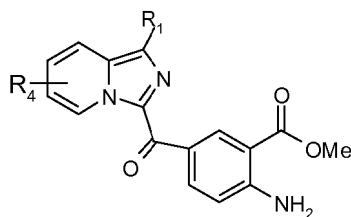
(X)

5 - el compuesto de fórmula (X) 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 iminación con benzofenonimina, seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de alquilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,

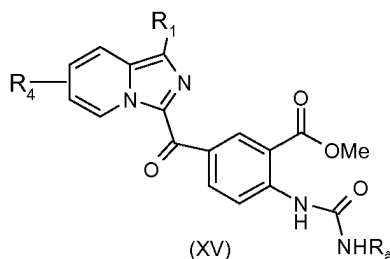
10 - o también a una reacción de cianación con cianuro de cinc, seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$, definiéndose R_5 y R_6 en la reivindicación 1,

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



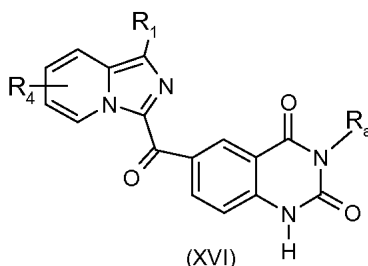
(XIV)

15 - el derivado de fórmula (XIV) se somete a la acción de trifosgeno para formar el isocianato correspondiente, el isocianato obtenido se condensa con una amina de fórmula R_aNH_2 a fin de obtener la urea de fórmula (XV), siendo R_a como se define en la reivindicación 1:



(XV)

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

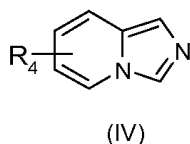


(XVI)

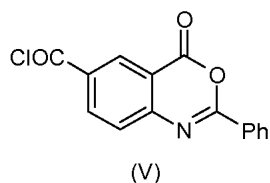
- el compuesto de fórmula (XVI) se somete a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado R_aX , siendo R_a como se define en la reivindicación 1, y siendo X un halógeno.

5 11. Procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 7, en la que R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) y en la que R_1 representa un grupo como se define en la reivindicación 1, con la condición de que R_1 no represente un átomo de hidrógeno, siendo R_4 como se define en la reivindicación, caracterizado por que:

- el compuesto de fórmula (IV)

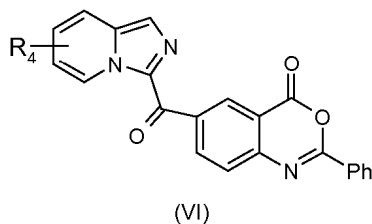


en la que R_4 es como se define en la reivindicación 1, se condensa con el compuesto de fórmula (V)

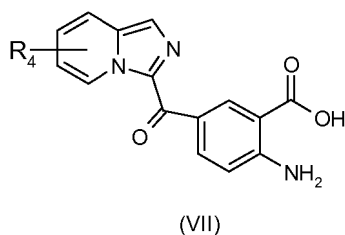


10

a fin de obtener el compuesto de fórmula (VI)

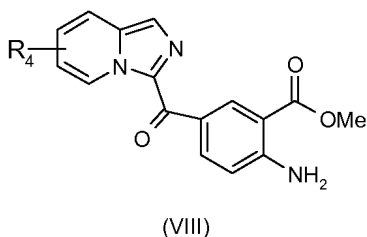


- el compuesto de fórmula (VI) se somete a una reacción de hidrólisis básica a fin de obtener el compuesto de fórmula (VII):



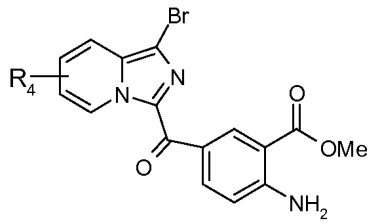
15

- se lleva a cabo una reacción de esterificación del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (VIII)



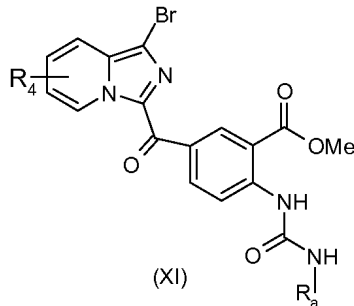
20

- el compuesto de fórmula (VIII) se somete a una reacción de bromación a fin de obtener el compuesto de fórmula (X):



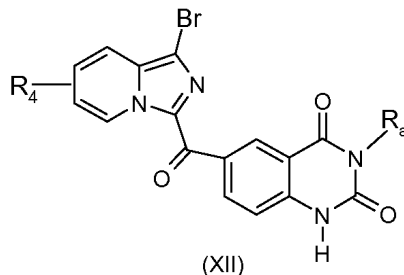
(X)

- el derivado de fórmula (X) se somete a la acción de trifosgeno y se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula (X), 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 (XI):



(XI)

5 - el compuesto de fórmula (XI) se somete a una reacción de ciclación en un medio básico a fin de obtener el compuesto de fórmula (XII)

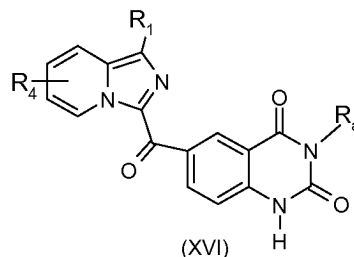


(XII)

10 - el compuesto de fórmula (XII) 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 iminación con benzofenonimina, seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de sulfonylación con un cloruro de sulfonylo de fórmula R_6SO_2Cl ,

15 - o también a una reacción de cianación con cianuro de cinc, seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$, siendo R_5 y R_6 como se definen en la reivindicación 1, a fin de obtener el compuesto de fórmula (XVI), en la que R_1 es como se define en la reivindicación 1, con la condición de que R_1 no represente un átomo de hidrógeno,

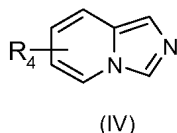


(XVI)

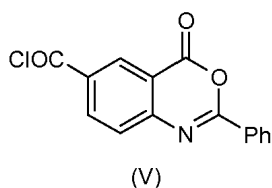
- el compuesto de fórmula (XVI) se somete a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado R_aX , siendo R_a como se define en la reivindicación 1, y siendo X un halógeno.

12. Procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 7, en la que R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (B) como se define en la reivindicación 1, siendo R_4 como se define en la reivindicación 1, y R_1 representa un átomo de hidrógeno, caracterizado por que:

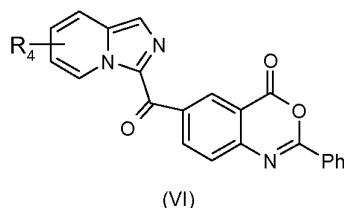
- el compuesto de fórmula (IV)



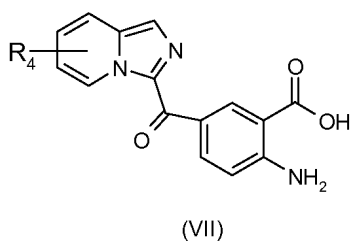
en la que R_4 es como se define en la reivindicación 1, se condensa con el compuesto de fórmula (V)



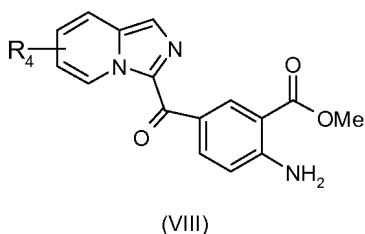
10 a fin de obtener el compuesto de fórmula (VI)



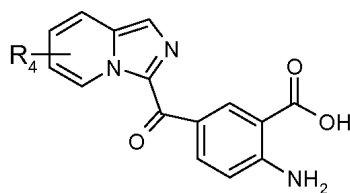
- el compuesto de fórmula (VI) se somete a una reacción de hidrólisis básica a fin de obtener el compuesto de fórmula (VII):



15 - se lleva a cabo una reacción de esterificación del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (VIII)

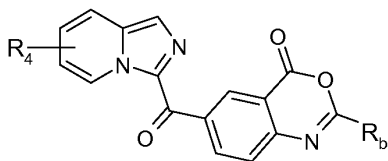


- el compuesto (VIII) se somete a una reacción de saponificación a fin de obtener el compuesto (XXIV):



(XXIV)

- el compuesto (XXIV) se somete entonces a una reacción de condensación con un anhídrido de alquilo o de arilo $(R_bCO)_2O$ a fin de obtener el compuesto de fórmula (XVII),



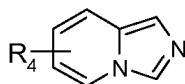
(XVII)

5 - el compuesto de fórmula (XVII) se somete a una reacción de condensación con una amina R_bNH_2 , siendo R_b y $R_{b'}$ como se definen en la reivindicación 1.

13. Procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 7, en la que R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (B) como se define en la reivindicación 1, siendo R_4 como se define en la reivindicación 1 y siendo R_1 como se define en la reivindicación 1, con la condición de que R_1 no represente un átomo de hidrógeno, caracterizado por que:

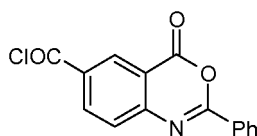
10

- el compuesto de fórmula (IV)



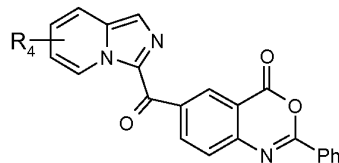
(IV)

en la que R_4 es como se define en la reivindicación 1, se condensa con el compuesto de fórmula (V):



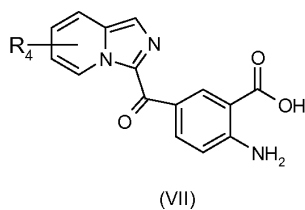
(V)

15 a fin de obtener el compuesto de fórmula (VI):

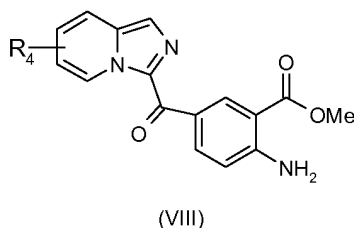


(VI)

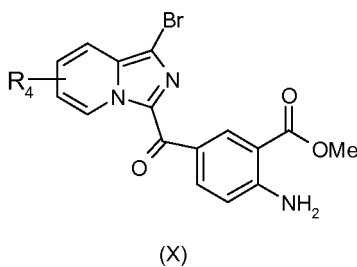
- el compuesto de fórmula (VI) se somete a una reacción de hidrólisis básica a fin de obtener el compuesto de fórmula (VII):



- se lleva a cabo una reacción de esterificación del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



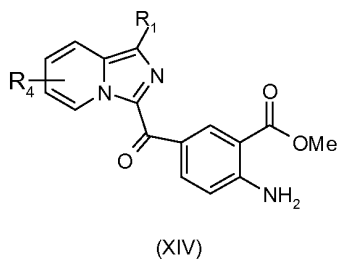
5 - el compuesto de fórmula (VIII) se somete a una reacción de bromación a fin de obtener el compuesto de fórmula (X):



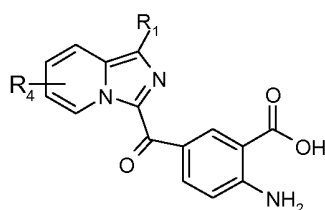
- el compuesto de fórmula (X) se somete, en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base:

- 10 - 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 iminación con benzofenonimina, seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de alquilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,
- 15 - o también a una reacción de cianación con cianuro de cinc, seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$, definiéndose R_5 y R_6 en la reivindicación 1,

- a fin de obtener el compuesto de fórmula XIV:

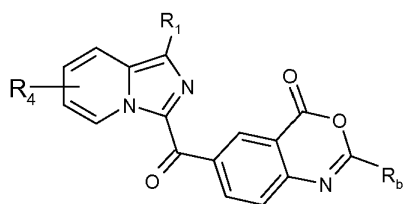


- el compuesto (XIV) se somete a una reacción de saponificación a fin de obtener el compuesto (XXV):



(XXV)

- el compuesto (XXV) se somete entonces a una reacción de condensación con un anhídrido de alquilo o de arilo $(R_bCO)_2O$, siendo R_b como se define en la reivindicación 1, a fin de obtener el compuesto de fórmula (XVIII):



(XVIII)

5

- el compuesto de fórmula (XVIII) se somete a una reacción de condensación con una amina R_bNH_2 , siendo R_b como se define en la reivindicación 1.

10

14. Composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, opcionalmente en combinación con uno o más excipientes inertes adecuados.

15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento y prevención de las enfermedades que requieren una modulación de b-FGFs.

15

16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 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.

20

18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 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).

25