

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 619**

51 Int. Cl.:

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: **03.01.2013 E 13702101 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2800566**

54 Título: **Uso terapéutico de derivados de imidazopiridina**

30 Prioridad:

04.01.2012 FR 1250075

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

22.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALCOUFFE, CHANTAL y
HERBERT, CORENTIN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 560 619 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

Uso terapéutico de derivados de imidazopiridina

La presente invención se refiere al uso terapéutico de derivados de imidazopiridina que son inhibidores del receptor de FGF (factor de crecimiento de fibroblastos), para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer de vejiga.

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

El cáncer de vejiga es el sexto cáncer más habitual en países industrializados y el cuarto en los Estados Unidos de América, representando, en este último país, más de 63000 casos diagnosticados cada año y más de 13000 muertes (Gwynn et al., 2006; Knowles et al., 2008; Jemal et al., 2005). Estos cánceres afectan principalmente a individuos de más de 50 años de edad, cuya población está creciendo enormemente. En todo el mundo, cada año se detectan al menos 300000 casos, y este número está creciendo. Se clasifican en 2 grupos principales: i) formas superficiales, papilares y no invasivas que no penetran el epitelio de la membrana basal o el músculo subyacente (etapas del papiloma Ta y T1; Knowles et al., 2008), y representan entre 70% y 80% de casos diagnosticados, y ii) formas invasivas (etapas T2, T3 y T4; Knowles et al., 2008).

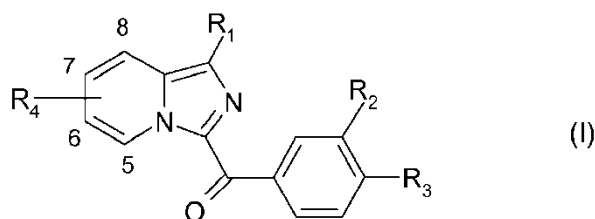
Aunque los pacientes que sufren cáncer de vejiga superficial y no invasivo tienen un buen pronóstico de vida, esta enfermedad presenta a menudo carcinomas multifocales, que tienen una tasa muy elevada de recidiva (70%). El tratamiento actual requiere procedimientos repetidos e invasivos (resección transuretral combinada con instilación intravesical de quimioterapia, tal como mitomicina B, o una infusión intravesical de una disolución del bacilo atenuado Calmette-Guerin (BCG)), requiriendo cada vez varios días de hospitalización (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/bladder/Patient/page1>).

Todas estas características hacen a esta enfermedad extremadamente cara en virtud del seguimiento médico que requiere. Además, los tratamientos actuales son solamente curativos para una minoría de casos (menos de 30%), y provocan numerosos efectos secundarios, tales como dolor durante la micción, náusea, fiebre, una disminución considerable en el intervalo de tiempo entre micciones, irritación de vejiga, etc. (Oosterlink et al., 2002). En consecuencia, todavía es necesario un tratamiento curativo para cánceres de vejiga que evite los numerosos efectos secundarios de las medicaciones actuales.

Recientemente, se ha demostrado una relación entre estos cánceres uroteliales (UCs) superficiales de vejiga y la expresión de una forma mutada del receptor 3 de FGF (FGF-R3). En este contexto, se ha obtenido una relación muy fuerte entre la expresión de formas mutadas de FGF-R3 y UCs de vejiga de bajo grado/etapa. Estas mutaciones también se han identificado en papilomas uroteliales, y se ha propuesto que son responsables de las lesiones que son una advertencia de los UCs papilares (Knowles et al., 2008; Wu et al., 2005). Las mutaciones principales están en el dominio extracelular de FGF-R3 (75% de casos) en las posiciones Arg248 y Ser249, en el dominio transmembránico (25% de casos) en las posiciones Gly372 y 382, Ser373, Tyr375 y Ala393, o también en el dominio de tirosina cinasa (2,5% de casos) en la posición Lys652 (Knowles et al., 2008; Dodurga et al., 2011). Las dos mutaciones más habituales son la sustitución de Ser249 o de Tyr375 por una cisteína, conduciendo a una dimerización constitutiva del receptor independiente del ligando en virtud de un puente de disulfuro entre cadenas que da como resultado la activación permanente del receptor y de las rutas de señalización intracelulares subyacentes (di Martino et al., 2005; Qing et al., 2009). Estas mutaciones de "ganancia de función" contribuyen a la proliferación de células tumorales, y a su capacidad para crecer más allá de la confluencia y resistir a la apoptosis (Tomlinson et al., 2007b; di Martino et al., 2009; Lamont et al., 2011). Además, parece que la expresión de la proteína FGF-R3 se correlaciona fuertemente con la presencia de estas mutaciones, con una mayor expresión en la mayoría de los tumores superficiales que portan estas mutaciones de FGF-R3 (Tomlinson et al., 2007a), mientras que estas formas mutadas no se detectan en urotelio sano (Otto et al., 2009).

La mutación Ser249Cys es la mutación más habitual en UCs de vejiga. Está presente en más de 70% de las formas superficiales de UCs. La reducción de la expresión de esta forma mutada de FGF-R3 usando un enfoque con ARNip ha hecho posible mostrar que este receptor mutado controla la proliferación y crecimiento de células tumorales de cáncer de vejiga independientes de la unión a un sustrato (Tomlinson et al., 2007b). Por lo tanto, parece que esta forma mutada de FGF-R3 es una diana terapéutica de elección para el tratamiento de cánceres de vejiga superficiales y no invasivos. La estirpe celular TCC97-7 descrita en la bibliografía es una estirpe relevante para estudiar el efecto de compuestos para tratar cánceres de vejiga dependientes de la mutación Ser249Cys del receptor 3 de FGF y la sobreexpresión de este receptor mutado. (Qing et al., 2009; Lamont et al., 2011). Por lo tanto, esta estirpe se ha usado para evaluar la capacidad de los antagonistas de FGF-R de la presente invención para contrarrestar los efectos protumorales de la mutación Ser249Cys del receptor 3 de FGF.

De este modo, un objeto de la presente invención es el uso terapéutico del compuesto, que es un derivado de imidazopiridina, correspondiente a la fórmula (I):



en la que:

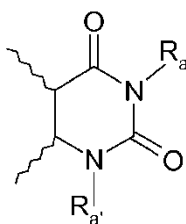
- R₁ representa

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

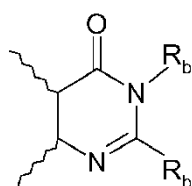
o

- un grupo arilo, en particular fenilo, o un grupo heteroarilo, estando dicho grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de átomos de halógeno o de oxígeno, 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, -CONR₅-Alk-fenilo, -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 elegidos 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, - n es un número entero que oscila de 1 a 3,

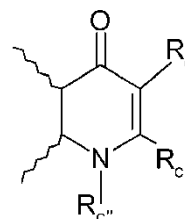
- R₂ y R₃ forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a una de las fórmulas (A), (B) y (C) a continuación:



(A)



(B)



(C)

en las que las líneas onduladas representan el núcleo de fenilo al que están unidos R₂ y R₃, y:

- R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo, -Alk-CF₃, -Alk-COOR₅, -Alk'-COOR₅, -Alk-CONR₅R₆, -Alk'-CONR₅R₆, -Alk-CONR₇R₈, -Alk-NR₅R₆, -Alk-CONR₅-OR₆, -Alk-NR₇R₈, -Alk-cicloalquilo, -Alk-O-R₅, -Alk-S-R₅, -Alk-CN, -OR₅, -OAlkCOOR₅, -NR₅R₆, -NR₅-COOR₆, -Alk-arilo, -Alk'-arilo, -Alk-O-arilo, -Alk-O-heteroarilo, -Alk-heteroarilo o heteroarilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo, cicloalquilo, -CF₃, -OCF₃, -O-R₅, -S-R₅, o -O-Alk-NR₇R₈,

• R_{a'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo cíclico o parcialmente cíclico, lineal o ramificado, o un grupo -Alk-OR₅, -Alk-NR₅R₆ o -Alk-NR₇R₈, estando R_{a'} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

• R_b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o -Alk-COOR₅,

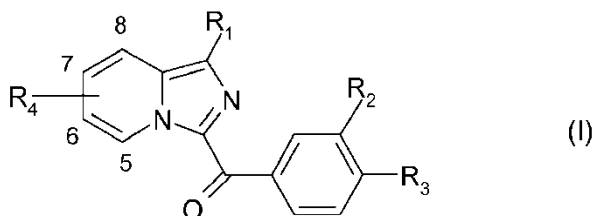
• R_{b'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo o -Alk-COOR₅,

- R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, -CN, -COOR₅, -CO-NR₅R₆, -CONR₇R₈, -CO-NR₅-Alk-NR₅R₆, -CONR₅-Alk-OR₅, -CONR₅SO₂R₅, -Alk-arilo o -Alk-heteroarilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo, cicloalquilo, -CF₃, -OCF₃, -O-alquilo o -S-alquilo,
- 5
- R_{c'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
 - R_{c''} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenoilo, haloalquilo, cicloalquilo, -Alk-NR₅R₆, -Alk-NR₇R₈, -Alk-OR₅ o -Alk-SR₅,
- R₄, situado en la posición 6, 7 o 8 del núcleo de imidazopiridina, representa:
- un átomo de hidrógeno,
- 10
- 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 idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos haloalquilo o grupos alquilo, grupos cicloalquilo, o un grupo Ms (mesilo),
- 15
- R₇ y R₈, que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo o fenilo, o también R₇ y R₈ forman juntos un anillo de 3 a 8 miembros saturado que comprende opcionalmente un heteroátomo,
- Alk representa una cadena alquilénica lineal o ramificada, y
- 20
- Alk' representa una cadena alquilénica, cíclica o parcialmente cíclica, lineal o ramificada, con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de:
- ácido 3-{3-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico,
- dimetilamida del ácido 1,2-dimetil-4-oxo-6-(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico,
- 25
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer de vejiga.
- Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, pueden existir en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, y también sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas, son parte de la invención.
- 30
- Estos compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o de ácidos, o se pueden salificar con ácidos o bases, en particular ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Ventajosamente, los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de una sal sódica o de una sal de hidrocloreuro. Tales sales de adición son 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) también son parte de la invención.
- 35
- En el contexto de la presente invención, y excepto que se mencione de otro modo en el texto:
- el término alquilo pretende significar: un grupo alifático a base de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, particularmente de 1 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo, se puede hacer mención de los grupos metilo, etilo, propilo y butilo;
- 40
- el término alquenoilo pretende significar: un grupo alifático monoinsaturado o poliinsaturado, lineal o ramificado, que comprende, por ejemplo, una o dos insaturaciones etilénicas, y que comprende de 1 a 6 átomos de carbono;
- el término cicloalquilo pretende significar: un grupo alquilo cíclico de 3 a 8 miembros que comprende 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/u oxígeno, estando dicho grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo. A título de ejemplo, se puede hacer mención de grupos ciclopropilo, ciclopentilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y piperidinilo;
- 45

- la expresión grupo alquilo parcialmente cíclico pretende significar: un grupo alquilo del que solamente una parte forma un anillo;
- el término alquileo pretende significar: un grupo alquilo divalente, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, más particularmente de 1 a 4 átomos de carbono;
- 5 - el término halógeno pretende significar: un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo, ventajosamente flúor o cloro;
- el término 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;
- el término arilo pretende significar: un grupo aromático cíclico que comprende entre 5 y 10 átomos de carbono, por ejemplo un grupo fenilo;
- 10 - el término heteroarilo pretende significar: un grupo aromático cíclico que comprende entre 3 y 10 átomos, incluyendo 1 o más heteroátomos, por ejemplo entre 1 y 4 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, comprendiendo este grupo uno o más, preferiblemente 1 o 2, anillos. Los heteroarilos pueden comprender varios anillos condensados. Los heteroarilos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo o un átomo de oxígeno. A título de ejemplo, se puede hacer mención, como heteroarilos de 1
- 15 - anillo, de grupos tienilo, piridinilo, piridinonilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y triazolilo; y como heteroarilos de 2 anillos, de grupos indolilo, indolinilo, quinolinilo, imidazopiridinilo, benzofuranilo y benzodioxolilo;
- la expresión 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 o azufre), opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo o un grupo hidroxilo o con un átomo de oxígeno. Por
- 20 - ejemplo, se puede hacer mención de grupos oxadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiofenilo y tetrazolilo.

En la presente solicitud, la expresión “uso de los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de” se puede entender que es sinónima a “compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de”.

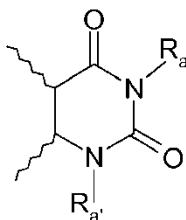
- 25 Un primer subgrupo que es el objeto de la invención es el uso terapéutico del compuesto, que es un derivado de imidazopiridina, correspondiente a la fórmula (I):



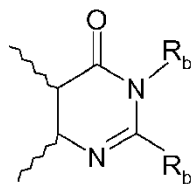
en la que:

- R₁ representa
 - un átomo de hidrógeno o de halógeno,
 - un grupo alquilo opcionalmente sustituido con -COOR₅,
 - un grupo alquenilo opcionalmente sustituido con -COOR₅,
 - un grupo -COOR₅, -CONR₅R₆,
 - un grupo -NR₅COR₆, -NR₅-SO₂R₆,
 - o
 - un grupo arilo, en particular fenilo, o un grupo heteroarilo, estando dicho grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos 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 escogidos 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
- 35
- 40

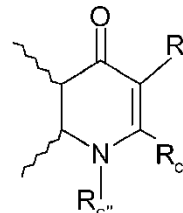
- n es un número entero que oscila de 1 a 3,
- R₂ y R₃ forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a una de las fórmulas (A), (B) y (C) a continuación:



(A)



(B)



(C)

5 en las que las líneas onduladas representan el núcleo de fenilo al que están unidos R₂ y R₃, y:

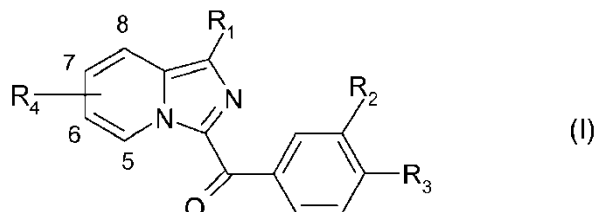
- R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo, -Alk-CF₃, -Alk-COOR₅, -Alk'-COOR₅, -Alk-CONR₅R₆, -Alk'-CONR₅R₆, -Alk-CONR₇R₈, -Alk-NR₅R₆, -AlkCONR₅-OR₆, -Alk-NR₇R₈, -Alk-cicloalquilo, -Alk-O-R₅, -Alk-S-R₅, -Alk-CN, -OR₅, -OAlkCOOR₅, -NR₅R₆, -NR₅-COOR₆, -Alk-arilo, -Alk-O-arilo, -Alk-O-heteroarilo, -Alk-heteroarilo o heteroarilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo, cicloalquilo, -CF₃, -OCF₃, -O-R₅ o -S-R₅,
- R_{a'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo cíclico o parcialmente cíclico, lineal o ramificado, o un grupo -Alk-OR₅, -Alk-NR₅R₆ o -Alk-NR₇R₈, estando R_{a'} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
- R_b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o -Alk-COOR₅,
- R_{b'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo o -Alk-COOR₅,
- R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, -CN, -COOR₅, -CO-NR₅R₆, -CONR₇R₈, -CO-NR₅-Alk-NR₅R₆, -CONR₅-Alk-OR₅, -CONR₅SO₂R₅, -Alk-arilo o -Alk-heteroarilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo, cicloalquilo, -CF₃, -OCF₃, -O-alquilo o -S-alquilo,
- R_{c'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
- R_{c''} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, -Alk-NR₅R₆, -Alk-NR₇R₈, -Alk-OR₅ o -Alk-SR₅,
- R₄, situado en la posición 6, 7 o 8 del núcleo de imidazopiridina, representa:
 - un átomo de hidrógeno,
 - 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 idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos haloalquilo o grupos alquilo, grupos cicloalquilo, o un grupo Ms (mesilo),
- R₇ y R₈, que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo o fenilo, o también R₇ y R₈ forman juntos un anillo de 3 a 8 miembros saturado que comprende opcionalmente un heteroátomo,
- Alk representa una cadena alquilénica lineal o ramificada, y
- Alk' representa una cadena alquilénica, cíclica o parcialmente cíclica, lineal o ramificada, con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de:

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

dimetilamida del ácido 1,2-dimetil-4-oxo-6-(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico,

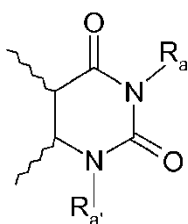
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer de vejiga.

- 5 Un segundo subgrupo que es el objeto de la invención es el uso terapéutico del compuesto, que es un derivado de imidazopiridina, correspondiente a la fórmula (I):

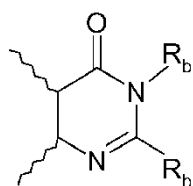


en la que:

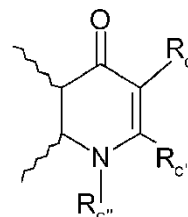
- R₁ representa
 - 10 • un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo opcionalmente sustituido con -COOR₅,
 - un grupo alqueno opcionalmente sustituido con -COOR₅,
 - un grupo -CONR₅R₆,
 - un grupo -NR₅-SO₂R₆,
 - 15 o
 - un grupo arilo, en particular fenilo, o un grupo heteroarilo, estando dicho grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de átomos de halógeno o de oxígeno, 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, -CONR₅-Alk-fenilo, -CO-NR₅-OR₆, -CO-NR₅-SO₂R₇, -CONR₅-Alk-NR₅R₆, -CONR₅-Alk-NR₇R₈, -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 escogidos de grupos alquilo, o con un grupo hidroxilo,
 - 20
- n es un número entero que oscila 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) y (C) siguientes:
- 25



(A)



(B)



(C)

en las que las líneas onduladas representan el núcleo de fenilo al que están unidos R₂ y R₃, y:

- R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, -Alk-CF₃, -Alk-COOR₅, -Alk-CONR₅R₆, -Alk-cicloalquilo, Alk'-arilo, -Alk-arilo, -Alk-O-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 o -O-Alk-NR₇R₈,
- 30
- R_{a'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo cíclico o parcialmente cíclico, lineal o ramificado, 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,
 - R_b' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, fenilo o $-\text{Alk}-\text{COOR}_5$,
 - R_c representa un átomo de hidrógeno o $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$,
 - R_c' representa un grupo alquilo,
- 5
- R_c'' representa un grupo alquilo,
- R_4 , situado en la posición 6, 7 o 8 del núcleo de imidazopiridina, representa:
- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo $-\text{COOR}_5$,
 - un grupo $-\text{CO}-\text{NR}_5-\text{Alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$,
- 10
- o
- un grupo $-\text{CO}-\text{NR}_5-\text{Alk}-\text{OR}_6$,
- R_5 y R_6 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos haloalquilo o grupos alquilo, o un grupo Ms (mesilo),
- R_7 y R_8 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo, o también R_7 y R_8 forman juntos un anillo de 3 a 8 miembros saturado que puede contener opcionalmente un heteroátomo,
- 15
- Alk representa una cadena alquilénica lineal o ramificada, y
- Alk' representa una cadena alquilénica cíclica, con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de:
- 20
- ácido $3\text{-}\{3\text{-}[1\text{-}(2\text{-dimetilaminoetil})\text{-}3\text{-}(4\text{-fluorobencil})\text{-}2,4\text{-dioxo}\text{-}1,2,3,4\text{-tetrahidroquinazolin}\text{-}6\text{-carbonil}]\text{imidazo}[1,5\text{-}a]\text{piridin}\text{-}1\text{-il}\}\text{benzoico}$,
- dimetilamida del ácido $1,2\text{-dimetil}\text{-}4\text{-oxo}\text{-}6\text{-}(1\text{-piridin}\text{-}3\text{-ilimidazo}[1,5\text{-}a]\text{piridin}\text{-}3\text{-carbonil})\text{-}1,4\text{-dihidroquinolin}\text{-}3\text{-carboxílico}$,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer de vejiga.
- 25
- Un tercer subgrupo, que es un objeto de la invención, es el compuesto de fórmula (I) en el que R_1 representa:
- un átomo de hidrógeno o de halógeno,
 - un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con $-\text{COOR}_5$,
 - un grupo alqueno que está no sustituido o sustituido con $-\text{COOR}_5$,
 - un grupo $-\text{COOR}_5$,
- 30
- un grupo $-\text{CONR}_5\text{R}_6$,
 - un grupo $-\text{NR}_5-\text{SO}_2\text{R}_6$, o
 - un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos escogidos de:
- átomos de halógeno,
 - grupos alquilo opcionalmente sustituido con $-\text{COOR}_5$,
- 35
- grupos $-\text{CN}$ (ciano), $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{NOH}$, $-\text{COOR}_5$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{CO}-\text{NR}_5-\text{OR}_6$, $-\text{CO}-\text{NR}_5-\text{SO}_2\text{R}_6$, $-\text{COAlk}$, $-\text{CO}(\text{OAlk})_n\text{OH}$, $-\text{OR}_5$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}-\text{Alk}-\text{COOR}_5$, $-\text{Alk}-\text{OR}_5$, NR_5R_6 o $-\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 - heteroarilos de 5 miembros opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo y/o un grupo hidroxilo o un átomo de oxígeno,
- 40
- en los que R_5 y R_6 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo opcionalmente sustituidos con un grupo $-\text{NR}_7\text{R}_8$, R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que comprende 1 o 2 átomos de carbono o un grupo fenilo, y n es un número entero que oscila de 1 a 3, o

- o un grupo heteroarilo que está opcionalmente condensado y/u opcionalmente sustituido con uno o dos grupos escogidos de grupos alquilo; OR₅, -COOR₅, -NR₅R₆ y grupos cicloalquilo, un átomo de oxígeno, en los que R₅ y R₆, que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo que comprenden 1 o 2 átomos de carbono,

5 con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de:

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

dimetilamida del ácido 1,2-dimetil-4-oxo-6-(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico,

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer de vejiga.

Un cuarto subgrupo que es un objeto de la invención es el compuesto de fórmula (I) 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 a una de las fórmulas (A) y (B) definidas antes, preferiblemente que corresponde a la fórmula (A),

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de:

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

dimetilamida del ácido 1,2-dimetil-4-oxo-6-(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer de vejiga.

20 Un quinto subgrupo que es un objeto de la invención es el compuesto de fórmula (I) en el que la fórmula (A) o (B) es ventajosamente tal que:

o 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/o OR₅ y/o átomos de halógeno; -Alk-cicloalquilo,

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

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

o R_{b'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, fenilo o -CH₂-COOR₅, en el que los grupos alquilo comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, siendo R₅ como se ha definido anteriormente,

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de:

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

35 dimetilamida del ácido 1,2-dimetil-4-oxo-6-(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer de vejiga.

Un sexto subgrupo que es un objeto de la invención es el compuesto de fórmula (I), 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 no sustituido, que comprende preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de:

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

dimetilamida del ácido 1,2-dimetil-4-oxo-6-(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico,

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer de vejiga.

Un séptimo subgrupo que es un objeto de la invención es el compuesto de fórmula (I), en el que R₄ está ventajosamente situado en la posición 6 o 7 del núcleo de imidazopiridina;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de:

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

5 dimetilamida del ácido 1,2-dimetil-4-oxo-6-(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer de vejiga.

Un octavo subgrupo que es un objeto de la invención es el compuesto de fórmula (I) en el que:

- R₁ representa

- un átomo de hidrógeno o de halógeno,
- 10 • 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

15 un grupo arilo, en particular fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos 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

20 opcionalmente sustituidos con uno o más grupos escogidos 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,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer de vejiga.

Un noveno subgrupo que es un objeto de la invención es el compuesto de fórmula (I) en el que:

25 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) y (B) definidas anteriormente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer de vejiga.

Un décimo subgrupo que es un objeto de la invención es el compuesto de fórmula (I) en el que:

30 R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo cíclico o parcialmente cíclico, lineal o ramificado o un grupo -Alk-OR₅ o -Alk-NR₇R₈, estando R_a' opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer de vejiga.

El primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, séptimo, octavo, noveno y décimo subgrupos definidos anteriormente, tomados separadamente o en combinación, son también parte de la invención.

Un undécimo subgrupo que es un objeto de la invención es uno de los siguientes compuestos:

35 3-[3-(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-carbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzamida

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

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

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

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

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

- 3-(4-fluorobencil)-1-metil-6-(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil)-1H-quinazolin-2,4-diona
- N-(2-dimetilaminoetil)-3-{3-[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida
- 5 3-(4-fluorobencil)-1-metil-6-{1-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil}-1H-quinazolin-2,4-diona
- ácido 3-(3-{3-[2-(4-fluorofenil)etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico
- ácido 3-{3-[3-(4-metilpentil)-2,4-dioxo-1-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico
- 10 1-metil-3-(5-metiltiofen-2-ilmetil)-6-(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil)-1H-quinazolin-2,4-diona
- ácido 3-(3-{3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico
- ácido 3-(3-{3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-2,4-dioxo-1-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico
- 15 ácido 3-{3-[3-(5-metiltiofen-2-ilmetil)-2,4-dioxo-1-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico
- 3-(4-fluorobencil)-6-(imidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil)-1-metil-1H-quinazolin-2,4-diona
- 6-[1-(2-dimetilaminopirimidin-5-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil]-3-(4-fluorobencil)-1-propil-1H-quinazolin-2,4-diona
- 20 3-(4-fluorobencil)-6-[1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil]-1-propil-1H-quinazolin-2,4-diona,

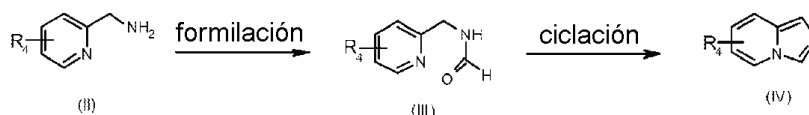
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de cáncer de vejiga.

25 En lo siguiente, 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. En «Protective Groups in Organic Synthesis», Green et al., 4ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York) se dan ejemplos de grupos protectores y también métodos de protección y de desprotección.

30 En lo siguiente, la expresión "grupo saliente" pretende significar un grupo que se puede escindir fácilmente de una molécula mediante ruptura de un enlace heterolítico, con la salida de un par de electrones. Este grupo se puede sustituir así fácilmente por otro grupo en una reacción de sustitución, por ejemplo. Tales grupos salientes son, por ejemplo, halógenos o un grupo hidroxilo activado, tal como mesilo, tosilo, triflato, acetilo, para-nitrofenilo, etc. En «Advances in Organic Chemistry», J. March, 5ª Edición, Wiley Interscience, p. 310-316 se dan ejemplos de grupos salientes y también métodos para prepararlos.

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar según los procedimientos aquí en lo sucesivo.

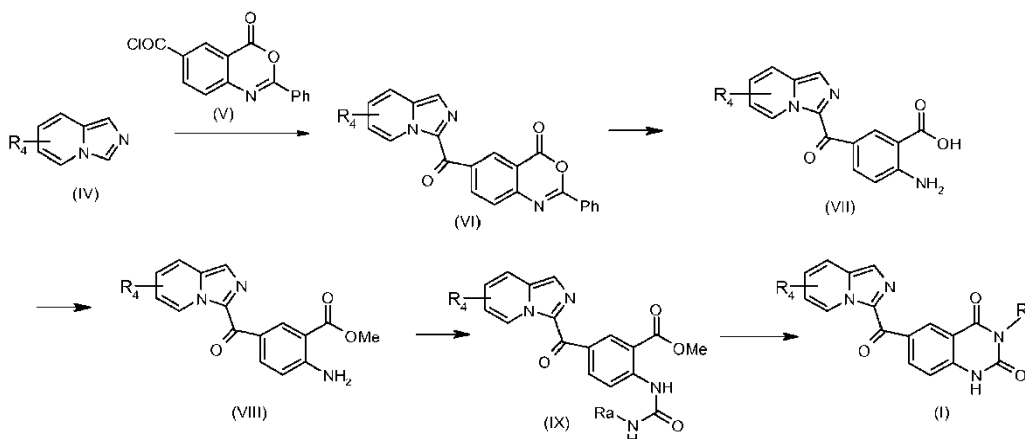
35 Los compuestos de fórmula (IV) se obtienen mediante métodos conocidos en la bibliografía, a partir de las 2-aminometilpiridinas correspondientes adecuadamente sustituidas, según el siguiente esquema de reacción, descrito en J. Chem. Soc. (1955), 2834-2836.



40 Cuando R₄ representa -COOR₅, los compuestos de fórmula (II) se obtienen según el esquema de reacción descrito en el documento WO06/097625.

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

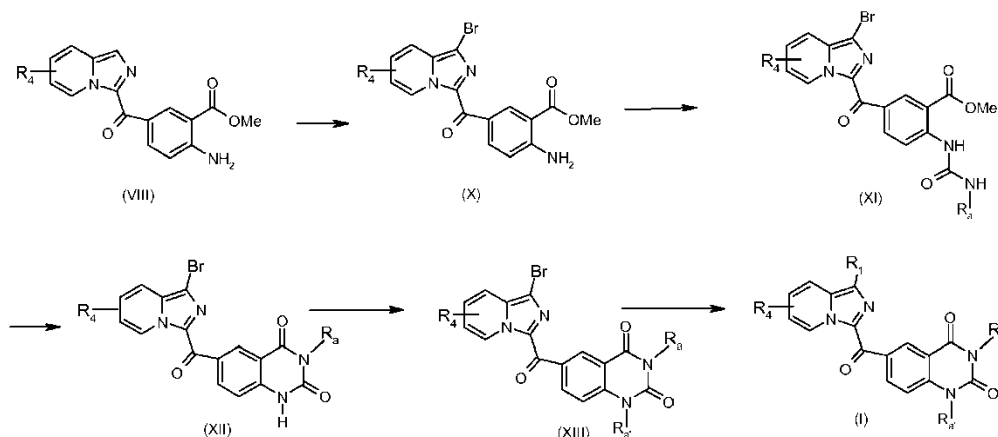
Esquema 1 (Método 1):



El compuesto de fórmula (IV), en el que R_4 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 da como resultado el compuesto de fórmula (VIII). A través de la acción de trifosgeno, se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula (VIII), y se condensa con una amina de fórmula R_aNH_2 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 el que R_4 y R_a son como se definen previamente.

El Esquema 2 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en los que R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) como se define previamente, y en los que R_1 representa un grupo como se define en la fórmula general, excepto un átomo de hidrógeno.

Esquema 2 (Método 2):



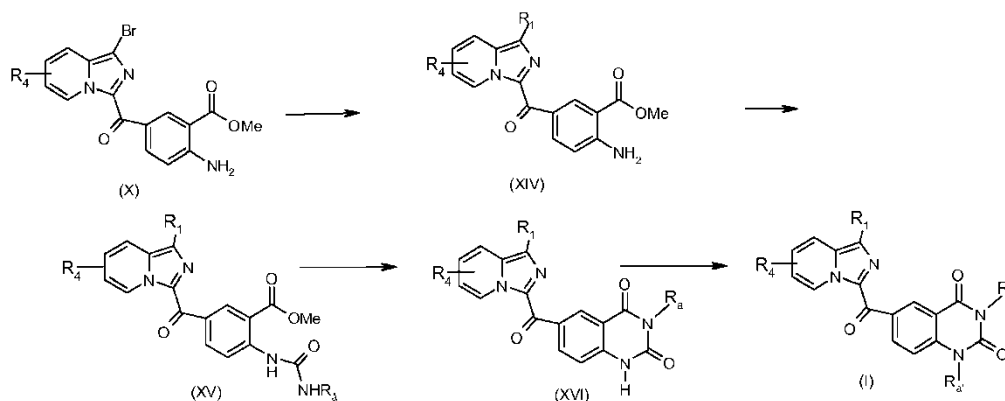
El compuesto de fórmula (VIII) se somete a una reacción de bromación a fin de obtener el compuesto de fórmula (X). A través de la acción de trifosgeno, se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula (X), y se condensa con una amina de fórmula R_aNH_2 a fin de obtener la urea de fórmula (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,

- a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki,
- o, como alternativa, a una reacción de iminación con una imina benzofenónica, seguida de hidrólisis ácida y una reacción de alquilación con cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,
- o, como alternativa, a una reacción de cianación con cianuro de cinc, seguida de hidrólisis ácida y esterificación o acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$,

a fin de obtener el compuesto de fórmula (I) en el que R_1 , R_4 , R_a y R_a' son como se definen previamente.

El Esquema 3 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en los que R₂ y R₃ forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) como se define previamente, y en los que R₁ representa un grupo como se define en la fórmula general, excepto un átomo de hidrógeno, y en los que R₄ es como se define previamente.

Esquema 3 (Método 3):



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 ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki,
- o, como alternativa, a una reacción de iminación con imina benzofenónica, seguida de hidrólisis ácida y una reacción de alquilación con cloruro de sulfonilo de fórmula R₆SO₂Cl,
- o, como alternativa, a una reacción de cianación con cianuro de cinc, seguida de hidrólisis ácida y esterificación o acoplamiento peptídico con una amina R₅R₆NH₂, definiéndose R₅ y R₆ anteriormente

10

a fin de obtener el compuesto de fórmula (XIV) en el que R₁, es como se define previamente. A través de la acción de trifosgeno, se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula (XIV), y se condensa con una amina de fórmula R_aNH₂ a fin de obtener la urea de fórmula (XV).

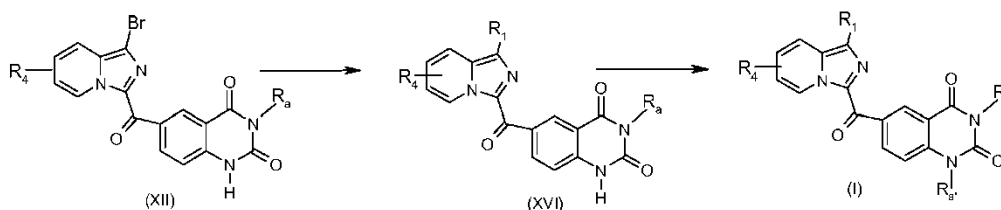
15

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_aX a fin de obtener el compuesto de fórmula (I).

20

El Esquema 4 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en los que R₂ y R₃ forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) como se define previamente, y en los que R₁ representa un grupo como se define en la fórmula general, excepto un átomo de hidrógeno, y en los que R₄ es como se define previamente.

Esquema 4 (Método 4):



25

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 ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki,
- o, como alternativa, a una reacción de iminación con imina benzofenónica, seguida de hidrólisis ácida y una reacción de sulfonilación con cloruro de sulfonilo de fórmula R₆SO₂Cl,
- o, como alternativa, a una reacción de cianación con cianuro de cinc, seguida de hidrólisis ácida y esterificación o acoplamiento peptídico con una amina R₅R₆NH₂,

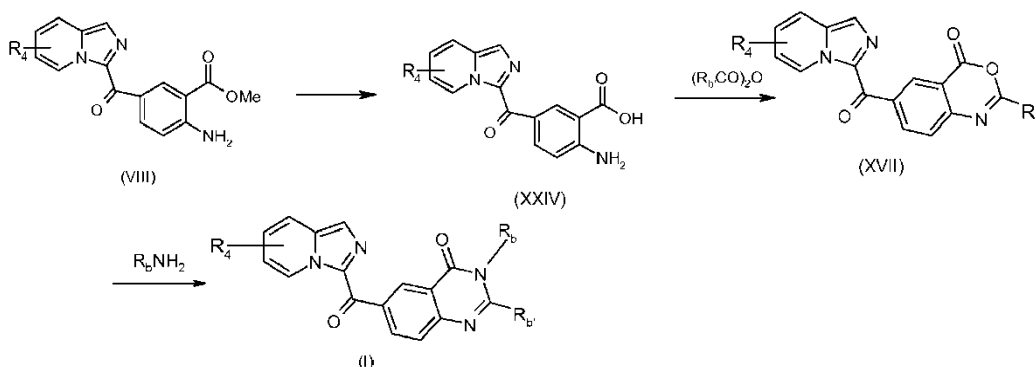
30

a fin de obtener el compuesto de fórmula (XVI) en el que R₁ es como se define previamente.

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 los que R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (B) como se define previamente, y en los que R_1 representa un átomo de hidrógeno, y en los que R_4 es como se define previamente.

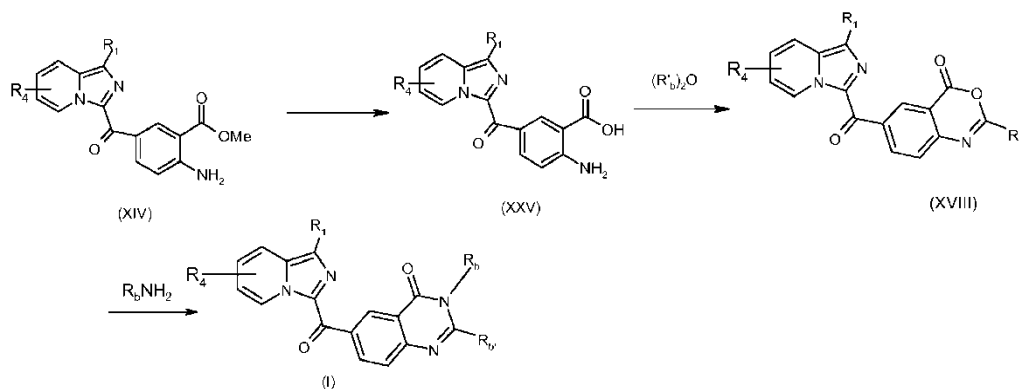
Esquema 5 (Método 5)



El compuesto (VIII) se somete a una reacción de saponificación a fin de obtener el compuesto (XXIV). El compuesto (XXIV) se somete 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 el que R_b y $R_{b'}$ son como se definen previamente.

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

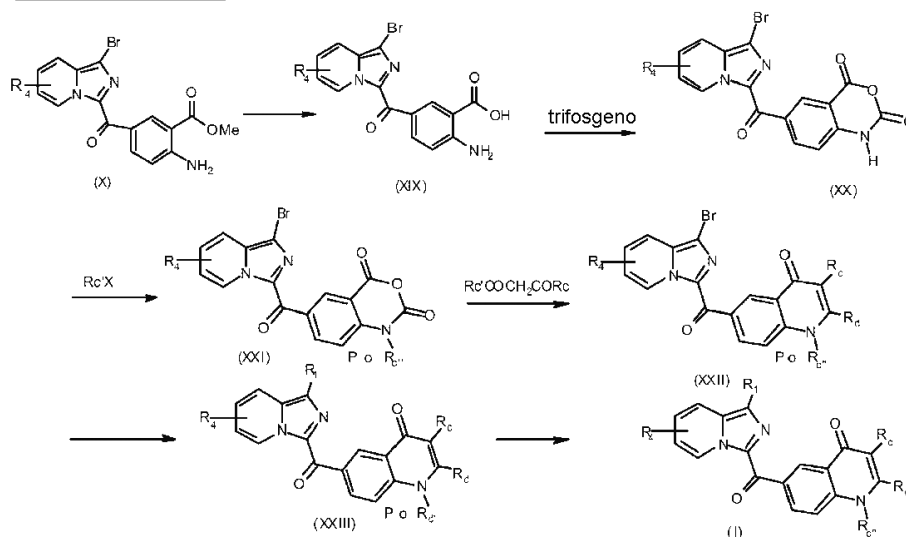
Esquema 6 (Método 6):



El compuesto (XIV) se somete a una reacción de saponificación a fin de obtener el compuesto (XXV). El compuesto (XXV) se somete 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 (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 el que R_b y $R_{b'}$ son como se definen previamente.

El Esquema 7 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en los que R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de fórmula (C) como se define previamente, y en los que R_c y también R_1 y R_4 son como se definen previamente.

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 previamente. 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 ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki,
- o, como alternativa, a una reacción de iminación con imina benzofenónica, seguida de hidrólisis ácida y una reacción de sulfonilación con cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,
- o, como alternativa, a una reacción de cianación con cianuro de cinc, seguida de hidrólisis ácida y esterificación o acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$,

a fin de obtener el compuesto de fórmula (XXIII) en el que R_1 es como se define previamente. El compuesto (XXIII) se somete a una reacción de desprotección a fin de obtener los compuestos de fórmula I en los que R_c' es un átomo de hidrógeno.

Los siguientes ejemplos describen la preparación de ciertos compuestos según el uso según la invención. Estos ejemplos no son limitantes, e ilustran meramente la fórmula (I) para el uso según la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados se refieren a los datos en la tabla aquí en lo sucesivo, que muestra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos.

En los esquemas anteriores, los compuestos de partida, los agentes reaccionantes y los intermedios, cuando no se describe su preparación, 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. Ciertos intermedios que son de uso para preparar los compuestos de fórmula (I) pueden servir también como productos finales de fórmula (I), como será manifiesto en los ejemplos dados aquí en lo sucesivo.

A título de ejemplo, los derivados de fórmula (I) escogidos a partir de los siguientes compuestos se pueden usar para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer de vejiga:

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

5 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-iletilo,

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,

10 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(1*H*,3*H*)-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(3*H*)-ona,

15 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)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio

NMP: N-Metilpirrolidona

20 DME: Éter dimetílico de etilenglicol

DMF: Dimetilformamida

THF: Tetrahidrofurano

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

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

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

- Los análisis de espectrometría de masas se llevaron a cabo en un aparato 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, Waters SQD.

30 **Ejemplo 1: 6-(Imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)-3-propilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto nº 1)**

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

Se añaden 13,4 ml (96 mmoles) de trietilamina y después, en una atmósfera de nitrógeno a 0°C, 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) 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. Tras 4,5 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de 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 coloca en disolución en 100 ml de NMP. Una disolución de 8,4 g (0,15 moles) de KOH en 10 ml de agua se añade gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente. El medio de reacción se calienta a 80°C durante 6 horas y después se vierte, a temperatura ambiente, en una disolución acuosa 1N 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 mezcla de diclorometano/metanol/0,1% de trietilamina, se obtienen 5,5 g de un sólido amarillo.

Se añaden 7 g (0,022 moles) de carbonato de cesio, 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 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

5 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 reacción a temperatura ambiente. Tras 18 horas de agitación 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

15 MH+: 381

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

Se añaden 1,38 ml (1,38 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, 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 calentar 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-RMN (D₆-DMSO, 400 MHz): 0,91 (t, J=7,17Hz, 3H), 1,63 (c, J= 7,59 Hz, 2H), 3,89 (t, J= 7,17 Hz, 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= 8,86 Hz, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 9,74 (d, J= 7,17 Hz, 1H), 11,8 (s, 1H)

25 **Ejemplo 2: Sal sódica del ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico (compuesto nº 10)**

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

30 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 minutos, se añade agua. El precipitado obtenido 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.

35 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

40 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-bromo(imidazo[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 acidifica con una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se coloca en disolución 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 secar toda la noche a 50°C a presión reducida, se obtienen 0,379 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 203 °C

50 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 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, en una atmósfera inerte. El medio de reacción se calienta a 100°C durante 3 horas. Se añaden 0,14 ml (1,75 mmoles) de propilamina y 0,37 ml (2,62 mmoles) de trietilamina a temperatura ambiente. 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 amarillo 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 sólido amarillo.

Punto de fusión: 212 °C

10 MH+: 515

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

Se añaden 1,31 ml (1,31 mmoles) de una disolución acuosa 1N 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 1N 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

20 MH+: 469

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

Se añaden 0,51 ml (0,51 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio a 0,245 g (0,52 mmoles) de ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-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 la adición de 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 sólido amarillo.

Punto de fusión: 383 °C

MH+: 469

30 ¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz): 0,90 (t, J= 7,82 Hz, 3H), 1,58-1,67 (m, 2H), 3,88 (t, J= 7,07 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,45 (t, J= 7,82 Hz, 1H), 7,53 (t, J=7,82Hz, 1H), 7,88-7,94 (m, 2H), 8,22 (d, J= 8,94 Hz, 1H), 8,44 (t, J=1,7Hz, 1H), 8,74 (d, J= 8,7 Hz, 1 H), 9,14 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 9,82 (d, J= 7 Hz, 1 H), 11,9 (s a, 1 H)

Ejemplo 3: Ácido 3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (compuesto n° 8)

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

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 8 horas y después se vierte en una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Tras filtrar, el sólido obtenido se enjuaga con agua y después se seca toda la noche en una incubadora a presión reducida a 40°C. Se obtienen 5,45 g de un sólido amarillo.

45 MH+: 326

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

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

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

- 5 Se añaden 0,14 g (0,49 mmoles) de trifosgeno, a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, 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 minutos a 100°C, se añaden 0,12 ml (1,4 mmoles) de n-propilamina y 0,29 ml (2 mmoles) de trietilamina al medio de reacción 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-tetrahidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

- 15 Se añaden 1,2 ml (1,2 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, 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 calentar 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 en condiciones calientes 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

- 25 ¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz): 0,92 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,59-1,68 (m, 2H), 3,87-3,94 (m, 2H), 7,33 (d, J= 8,2 Hz, 1 H), 7,72 (d, J= 9,3 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,06 (d, J= 9,3 Hz, 1 H), 8,59 (d, J= 8,51 Hz, 1 H), 9,20(d, J= 2,03 Hz, 1 H), 11,8 (s, 1H), 13,7 (s, 1H)

Ejemplo 4: Sal sódica del ácido 3-(3-{{3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il}carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico (compuesto nº 49)

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

- 30 Se añaden 2,14 g (7,2 mmoles) de trifosgeno a temperatura ambiente y en una atmósfera inerte 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 calentar durante 7 horas a reflujo, 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 calienta durante 3 horas a reflujo 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-tetrahidroquinazolin-6-il}carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico

- 40 Se añaden 2,85 ml (0,0285 moles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio a 3,3 g (5,7 mmoles) de 2-{{(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 calentar a reflujo durante 2 horas, el medio de reacción se acidifica con 50 ml de una disolución acuosa 1N 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

- 45 3-(3-{{3-(4-Fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-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-tetrahidroquinazolin-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

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

Se añaden 24 ml (24 mmoles) de una disolución acuosa 1 N 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-tetrahidroquinazolin-6-il]carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoato de metilo en 120 ml de THF. El medio de reacción se calienta durante 5 horas a reflujo 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
10 obtenido se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se añaden 0,62 ml (0,62 mmoles) de una disolución acuosa 1N 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

15 ¹H-RMN (D6-DMSO, 500 MHz): 3,62 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,11-7,18 (ps t, J= 8,9 Hz, 2H), 7,35 - 7,40 (ps t, 8,9 Hz, 1 H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 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, 2H), 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)

Ejemplo 5: 3-[[3-[[2,4-Dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzamida (compuesto nº 29)

20 Se añaden 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 0°C en una atmósfera inerte, a 46,8 mg (0,1 mmoles) de ácido 3-[[3-[[2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-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 después se seca a
25 presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 0,042 g de un sólido amarillo.

MH+: 468

¹H-RMN (D6-DMSO, 500 MHz): δ = 0,92 (t, 3H, J= 7,7 Hz), 1,66 (tc, 2H, J= 7,7 Hz, 7,3 Hz), 3,94 (t, 2H, J= 7,3 Hz), 7,34-7,42 (2 m, 2H), 7,52-7,61 (2m, 2H), 7,69 (t, 1 H, J= 7,6 Hz), 7,96 (m, 1H), 8,10 -8,23 (2 m, 2H), 8,41- 8,46 (m, 2H), 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)

30 **Ejemplo 6: 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 (compuesto nº 34)**

N'-acetil-3-[[3-[[2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzohidrazida

35 Se añaden 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, en una atmósfera inerte, a 0°C, a 93,7 mg (0,2 mmoles) de ácido 3-[[3-[[2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-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, 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

40 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

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-tetrahidroquinazolin-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
45 concentra a presión reducida. El sólido 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.

MH+: 507

50 ¹H-RMN (D6-DMSO, 500 MHz): 0,91 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,65 (ct, J= 7,5 Hz, 7,5 Hz, 2 H), 2,67 (s, 3H), 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, 1H)

Ejemplo 7: 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 (compuesto nº 36)

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 39 mg (0,24 mmoles) de 1,1'-carbonildiimidazol, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, 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(1H, 3H)-diona

- 15 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-[(1E)-hidroxietan-imidoil]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

- 20 ¹H-RMN (D6-DMSO): 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,65 (ct, J = 7,5 Hz, 7,5 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 3,94 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,36 - 7,45 (m, 2H), 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: N-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}metanosulfonamida (compuesto nº 13)

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

- 25 Se añaden 0,55 g (0,0019 moles) de trifosgeno, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, 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 0,44 ml (5,3 mmoles) de n-propilamina y 1,12 ml (8 mmoles) de trietilamina a temperatura ambiente. Tras 2 h 30 minutos, 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

Punto de fusión: 236 °C

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

- 35 Se añaden 3,14 ml (3,1 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, 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 calentar 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 se seca a presión reducida a 40°C toda la noche. Se obtienen 1,09 g de un sólido amarillo.

- 40 MH+: 427, 429

Punto de fusión: 322°C

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

- 45 Se añaden 1,45 g (4,7 mmoles) de carbonato de cesio, 1,13 ml (6,7 mmoles) de imina benzofenónica, 0,278 g (0,45 mmoles) de binap y 0,204 g (0,22 mmoles) de (dibencilidenacetona)dipaladio, a temperatura ambiente en una atmósfera de argón, a 0,955 g (2 mmoles) de 6-[(1-bromoimidazo(1,5-a)piridin-3-il)carbonil]-3-propilquinazolin-2,4(1H,3H)-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.

- 50 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

- 5 Se añaden 0,1 ml (1,2 mmoles) de cloruro de mesilo, a 0°C en una atmósfera inerte, 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 la adición de 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 en condiciones calientes en metanol, y se purifica sobre una frita de gel de sílice, llevándose a cabo la elución con DMF. Se obtienen 0,057 g de un sólido naranja.

Punto de fusión: 334°C

MH+: 442

- 15 ¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz): 0,88 (t, J= 7,37 Hz, 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= 8,46 Hz, 1 H), 9,15 (d, J= 2,18 Hz, 1 H), 9,71 (d, J= 7,1 Hz, 1 H), 10,2 (s, 1 H), 11,8 (s, 1 H)

Ejemplo 9: 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-iletilo (compuesto nº 82)

- 20 Se añaden 0,022 g (0,61 mmoles) de hidrocloruro de 4-(2-cloroetil)morfolina y 0,189 g (1,37 mmoles) de carbonato de potasio, en una atmósfera inerte, 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) en 8 ml de DMF. Tras agitar durante 18 h a temperatura ambiente y después 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.

- 30 Punto de fusión: 215°C

MH+: 662

- 35 ¹H-RMN (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, 1 H), 7,67 (d, J= 9,28 Hz, 1 H), 7,73 (t, J= 7,69 Hz, 1 H), 8,07 (d, J= 7,69 Hz, 1 H), 8,29-8,34 (m, 2H), 8,55 (s, 1 H), 8,82 (d, J= 9,01 Hz, 1 H), 9,27 (d, J= 1,85 Hz, 1H), 9,83 (d, J= 7,16Hz, 1H), 10,9 (s, 1H)

Ejemplo 10: 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 (compuesto nº 116)

- 40 Se añaden 0,06 ml (0,55 mmoles) de N,N-dimetiletiletilendiamina, 0,134 g (0,41 mmoles) de TOTU y 0,14 ml (0,82 mmoles) de diisopropiletilamina 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 acuosa 1 N 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-RMN (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, 1 H), 7,67-7,71 (m, 2H), 7,93 (d, J= 8,19 Hz, 1 H), 8,19 (d, J= 7,51 Hz, 1 H), 8,38-8,43 (m, 2H), 8,87 (d, J= 8,88Hz, 1 H), 8,92 (t, J= 5,12 Hz, 1 H), 9,27 (d, J= 2Hz, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 9,84 (d, J= 7,1 Hz, 1 H)

Ejemplo 11: 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 (compuesto nº 72)

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

- 5 Se añaden 1,371 g (4,21 mmoles) de carbonato de cesio y 0,715 g (4,21 mmoles) de yoduro de propilo, en una atmósfera inerte, 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 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 de 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

- 15 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 calienta durante 6 horas a reflujo y después se acidifica a 5°C con 17 ml de una disolución acuosa 1N 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.
- 20 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

- 25 ¹H-RMN (D6-DMSO, 500 MHz): 0,97 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 1,71 (tc, J₁/J₂= 7,5 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,17 (ps t, J = 9,3 Hz, 2H), 7,37 - 7,41 (m, 1 H), 7,44 - 7,49 (3 m, 3H), 7,59 (m, 1 H), 7,78 (ps d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,91 (2 m, 2H), 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, 1H)

Ejemplo 12: 3-(4-Fluorobencil)-1-metil-6-[[1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto nº 112)

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

MH+: 525, 527

- 40 Punto de fusión: 203 °C

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

- 45 Se añaden 22,33 ml (22,33 mmoles) de una disolución acuosa 1N 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 calienta durante 2,5 horas a reflujo. Tras hidrólisis 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 enjuaga con agua, y se seca a presión reducida a 50°C toda la noche. Se obtienen 5,4 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 325 °C

MH+: 494, 496

- 50 6-[[1-Bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]-3-(4-fluorobencil)-1-metilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona

- Se añaden 1,87 g (5,7 mmoles) de carbonato de cesio y 0,39 ml (6,2 mmoles) de yoduro de metilo, a temperatura ambiente en una atmósfera inerte, 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. 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.
- 5 Punto de fusión: 280 °C
- MH+: 507, 509
- 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
- 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 a través de 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.
- 10 15 Punto de fusión: 207°C
- MH+: 506
- 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
- 20 Se añaden 0,35 ml (0,35 mmoles) de una disolución 1N 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.
- 25 MH+: 506
- Punto de fusión: 267°C
- ¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz): 3,60 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,14 (t, J= 8,34 Hz, 2H), 7,36-7,47 (m, 3H), 7,60 (t, J= 7,05 Hz, 1 H), 7,65 (d, J= 8,98 Hz, 1 H), 7,83 (t, J= 7,05 Hz, 1 H), 8,43 (d, J= 8,98 Hz, 1 H), 8,66-8,75 (m, 2H), 8,83 (d, J= 8,98 Hz, 1 H), 9,30(m, 2H), 9,81 (d, J= 7,05 Hz, 1 H)
- 30 **Ejemplo 13: Ácido 3-{3-[(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico (compuesto nº 53)**
- Ácido 2-amino-5-(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)benzoico
- Se añaden 60 ml (60 mmoles) de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, a temperatura ambiente, 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 calienta 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.
- 35 MH+: 360, 362
- 40 Ácido 2-(acetilamino)-5-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoico
- Se calientan 0,92 g (2,56 mmoles) de ácido 2-amino-5-(1-bromo-imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)benzoico en 30 ml de anhídrido acético durante 5,5 horas a reflujo. 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.
- 45 MH+: 402, 404
- 6-[(1-Bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-2-metil-3-propilquinazolin-4(3*H*)-ona
- Se añaden 1,32 g (22,4 mmoles) de n-propilamina, a 0°C en una atmósfera inerte, a 0,9 g (2,2 mmoles) de 6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-2-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona en 15 ml de ácido acético glacial. El medio de reacción se calienta con microondas a 160°C durante 45 minutos. 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
- 50

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

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

- 5 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 la adición de 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

- 15 Se añaden 7,65 ml de una disolución acuosa 1N 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 calienta durante 2,5 horas a reflujo. Tras acidificar con 10 ml de una disolución acuosa 1N 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.

20 MH+: 467

¹H-RMN (D6-DMSO, 500 MHz): 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)

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

- 30 Se añaden 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 temperatura ambiente en una atmósfera inerte, 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

- 35 ¹H-RMN (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: 6-(Imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)quinazolin-4(3H)-ona (compuesto nº 3)

- 40 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 WO06/097625) 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 1N 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

- 45 ¹H-RMN (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, 1H), 12,5 (s, 1H)

Ejemplo 16: Sal sódica del ácido 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 (compuesto nº 221)

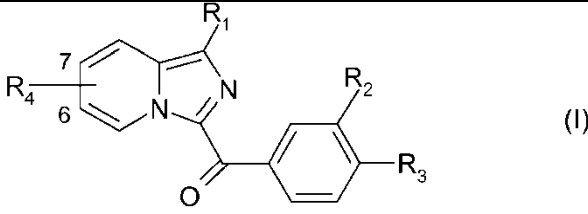
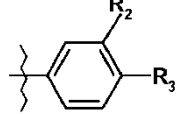
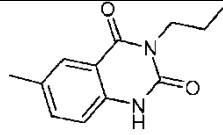
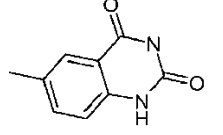
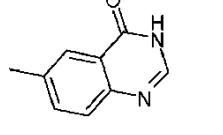
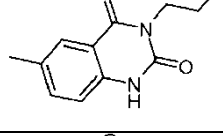
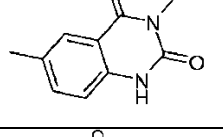
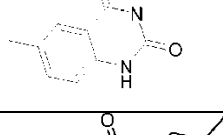
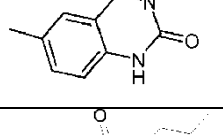
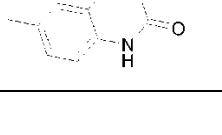
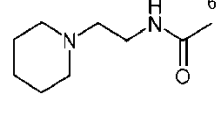
5-[(1-Bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-2-[(2-(4-fluorofenoxi)etil)carbamoil]amino)benzoato de metilo

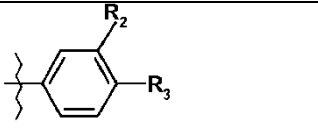
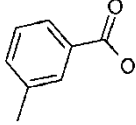
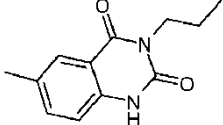
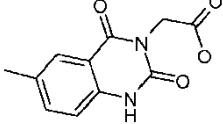
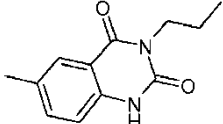
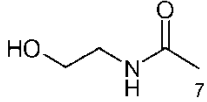
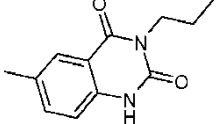
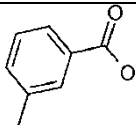
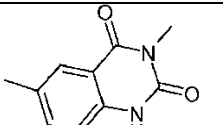
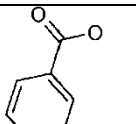
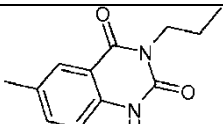
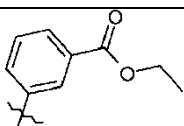
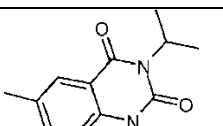
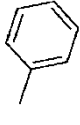
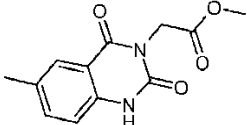
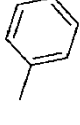
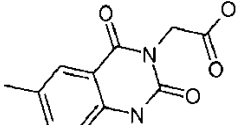
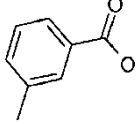
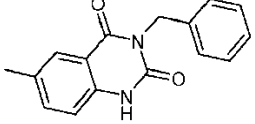
- Se añaden 4,75 g (16 mmoles) de trifosgeno, a temperatura ambiente y en una atmósfera inerte, a 4,99 g (13,3 mmoles) de 2-amino-5-((1-[3-(metoxicarbonil)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)benzoato de metilo en 220 ml de dioxano. Tras calentar durante 5 horas a reflujo, se añaden 6,21 g (40 mmoles) de 2-(4-fluorofenoxi)-1-etilamina y 4,05 g (40 mmoles) de trietilamina a temperatura ambiente. El medio de reacción se calienta durante 3 horas a reflujo 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.
- 5 MH+: 555
- 6-[(1-Bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]quinazolin-2,4(1H,3H)-diona
- Se añaden 60,1 ml (60,1 mmoles) de una disolución acuosa 1N 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 calentar 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.
- 10 MH+: 523,2, 525,2
- 6-[(1-Bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-propilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona
- Se añaden 722 g (22,16 mmoles) de carbonato de cesio y 5,65 g (33,24 mmoles) de yoduro de propilo, en una atmósfera inerte, 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.
- 15 20 MH+: 565, 567
- 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]benzoato de metilo
- 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.
- 25 30 MH+: 621,3
- Sal sódica del 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
- 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-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoato de metilo en 500 ml de THF. El medio de reacción se calienta durante 3 horas a reflujo 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.
- 35 40 MH+: 607,3
- P.f: 190-205°C (descomposición)
- ¹H-RMN (D6-DMSO, 500 MHz): 0,98 (t, J= 7,7Hz, 3H), 1,71 (tc, J1=J2= 7,7Hz, 2H), 4,17 (t, J= 7,7Hz, 2H), 4,24 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 4,39 (t, J= 6,6 Hz, 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, 1 H), 7,75-7,79 (m, 1 H), 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)
- La tabla que sigue ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención. En esta tabla:
- 50 - Me y Et representan, respectivamente, grupos metilo y etilo;

- las líneas onduladas indican el enlace unido al resto de la molécula;
- "P.f." representa el punto de fusión del compuesto, expresado en grados Celsius;
- "M+H⁺" representa la masa del compuesto, obtenida mediante LC-MS (cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas).

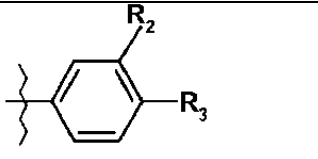
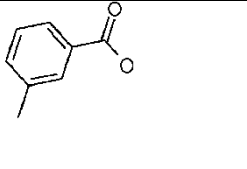
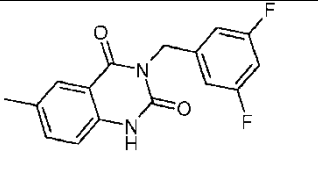
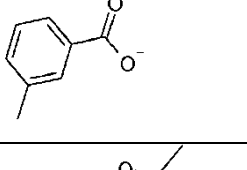
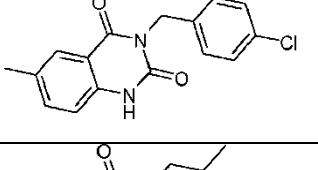
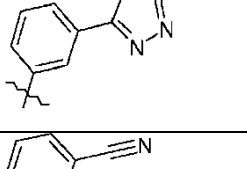
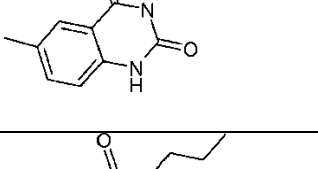
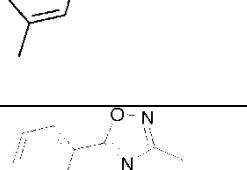
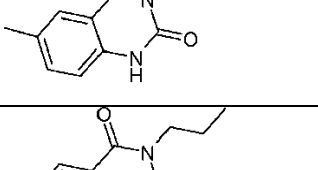
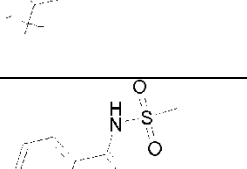
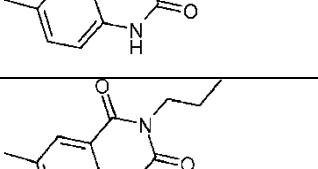
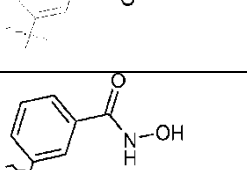
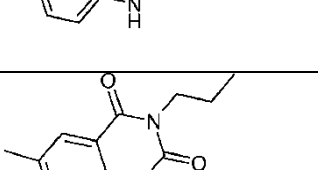
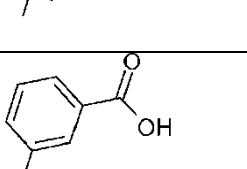
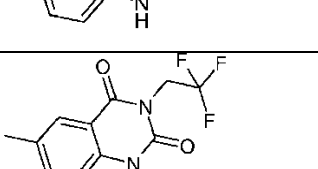
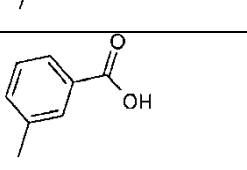
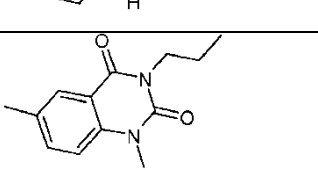
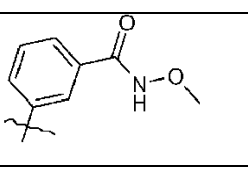
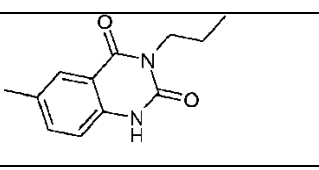


5

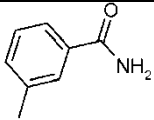
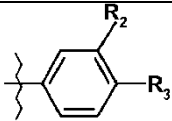
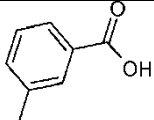
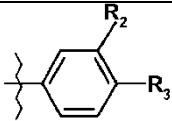
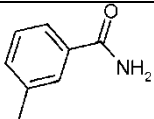
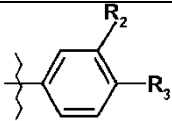
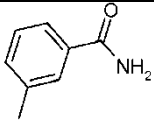
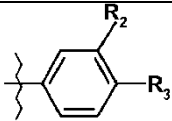
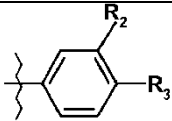
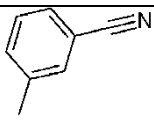
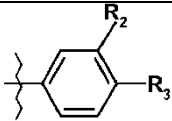
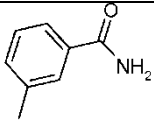
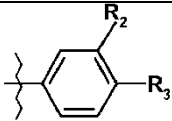
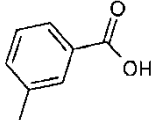
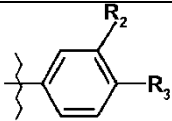
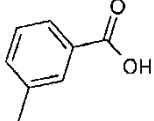
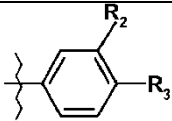
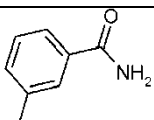
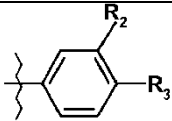
Tabla No. 1

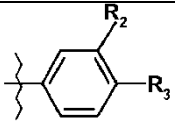
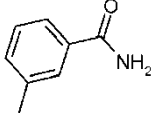
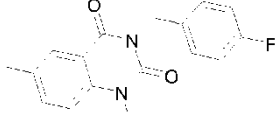
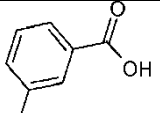
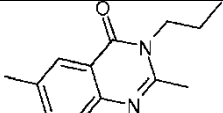
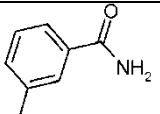
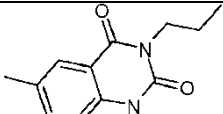
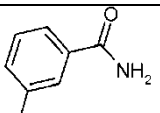
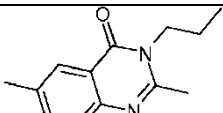
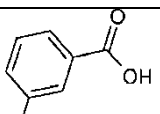
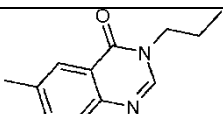
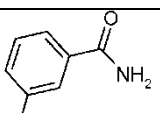
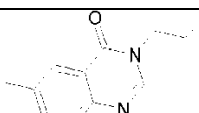
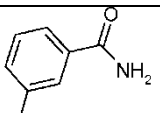
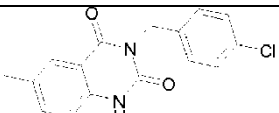
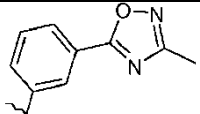
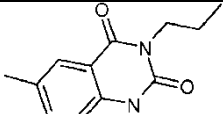
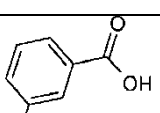
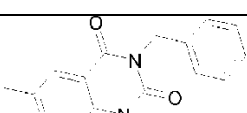
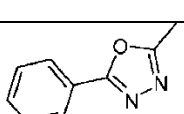
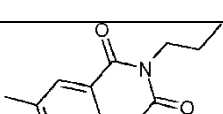
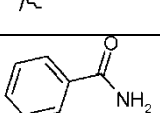
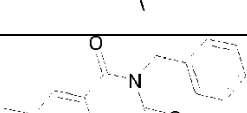
						
No.	R ₁	R ₂	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
						
1 ej. 1	H		H	/	304	349
2	H		H	/	341	307
3 ej. 15	H		H	/	289	291
4	H		7-COOH	/	380	393
5	H		7-COOH	/	404	365
7	-CO-NH ₂		H	/	/	392
8 ej. 3	H		6-COOH	/	384	393
9	H			HCl	234	503

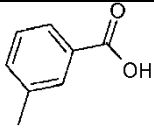
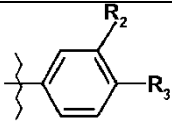
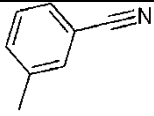
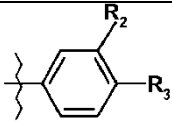
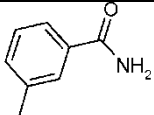
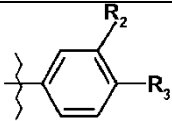
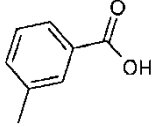
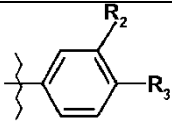
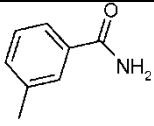
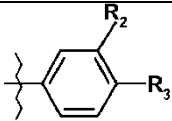
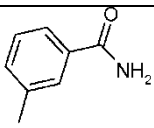
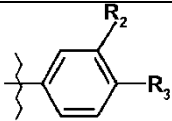
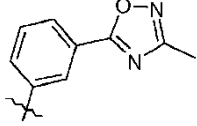
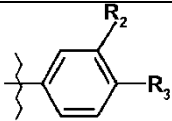
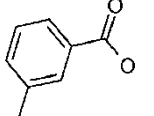
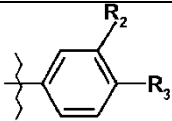
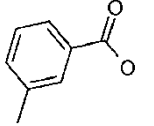
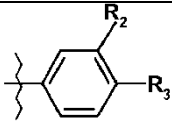
No.	R ₁	R ₂ 	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
10 ej. 2			H	Na	383	469
11	H		H	Na	398	365
12	H			/	278	436
13 ej. 8	-NH-SO ₂ Me		H	/	334	442
14			H	Na	>41	441
15			H	Na	>410	469
16			H	/	257	497
17			H	/	361	455
18			H	Na	345	440
19			H	Na	340	517

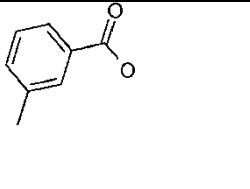
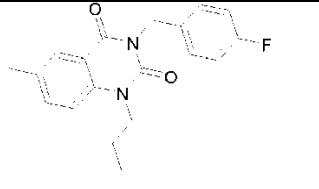
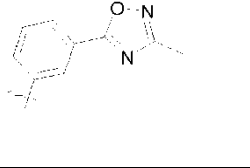
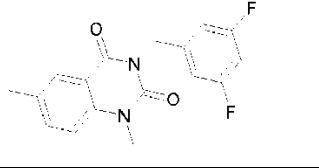
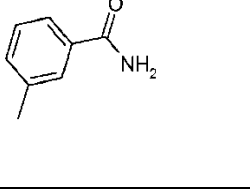
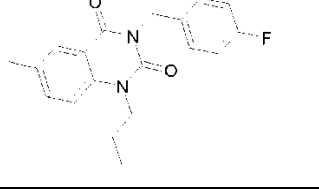
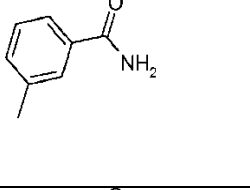
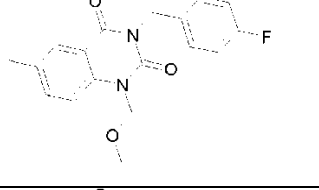
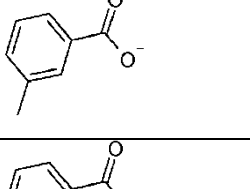
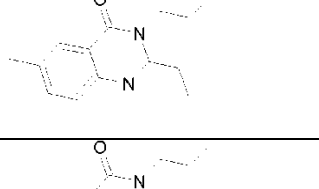
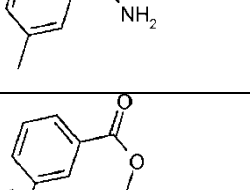
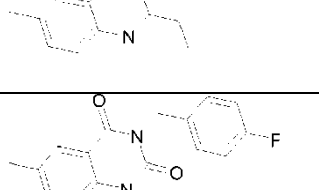
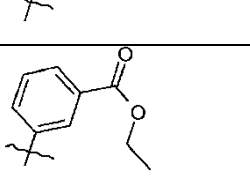
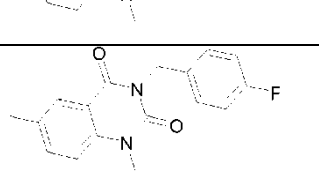
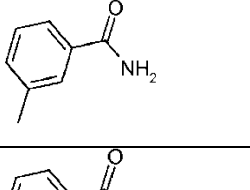
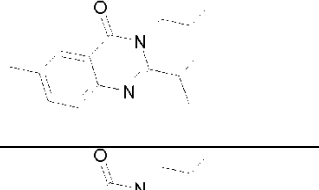
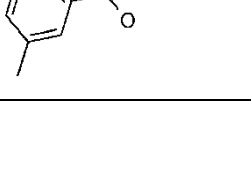
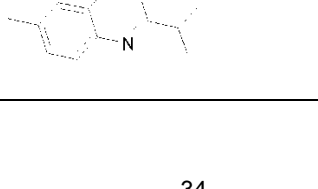

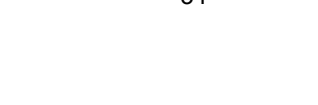
No.	R ₁	R ₂ R ₃	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
20			H	Na	363	469
21			H	Na	318	487
22			H	Na	390	487
23	H		H	/	308	379
24			H	/	318	425
26	H		H	/	263	377
28			H	/	271	483
29 ej. 5			H	/	345-346	468
30			H	/	371	523
31			H	Na	317	535

No.	R ₁	R ₂ 	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
32			H	Na	316	553
33			H	Na	325	551
34 ej. 6			H	/	/	507
35			H	/	294-296	450
36 ej. 7			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

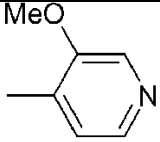
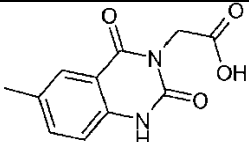
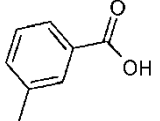
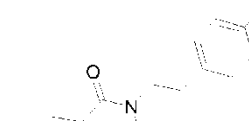
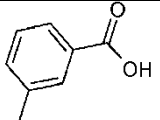
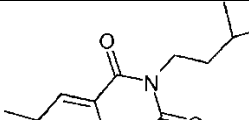
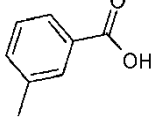
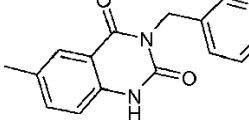
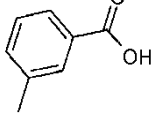
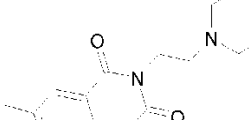
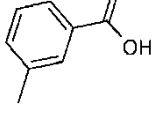
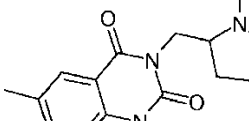
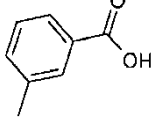
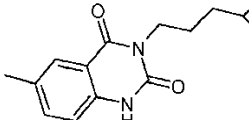
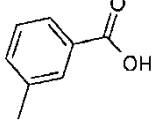
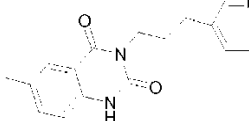
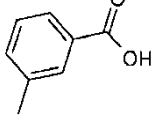
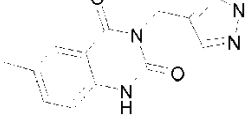
No.	R ₁	R ₂ R ₃	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
42			H	/	341	516
43			H	/	268	513
44			H	/	340	552
45			H	/	319	534
46	H		H	/	/	409
47			H	/	230	464
48			H	/	274	440
49 ej. 4			H	Na	182	549
50			H	/	300-301	567
51			H	/	290	566

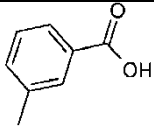
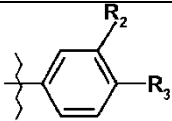
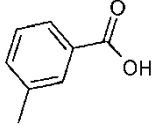
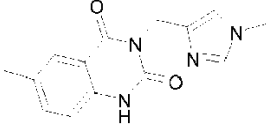
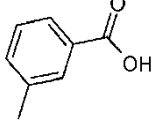
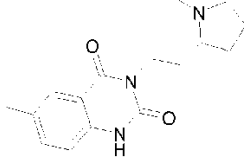
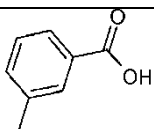
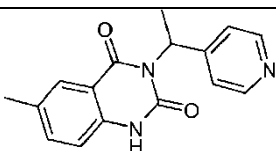
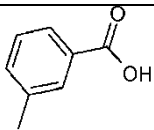
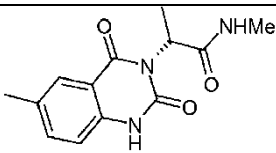
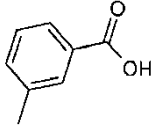
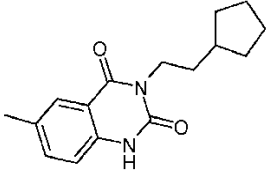
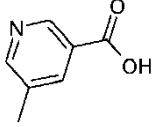
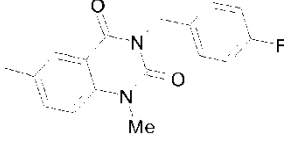
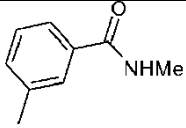
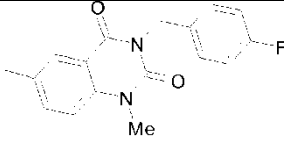
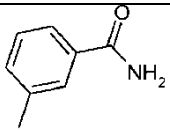
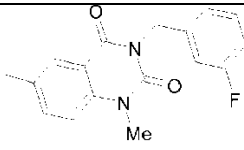
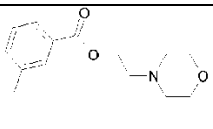
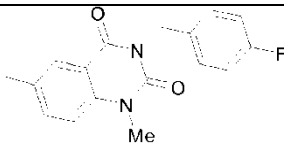
No.	R ₁	R ₂ 	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
52			H	/	305	548
53 ej. 13			H	/	305	467
54			H	/	265	482
55 ej. 14			H	/	238	466
56			H	/	311-312	453
57			H	/	251	452
58			H	/	338	550
59			H	/	241	521
60			H	/	295	531
61			H	/	255	521
62			H	/	298	530

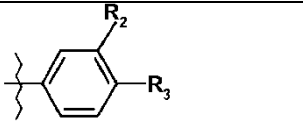
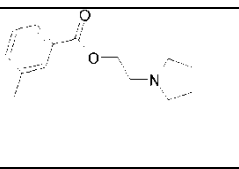
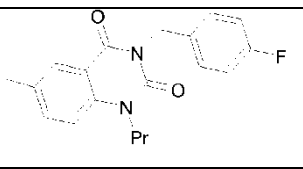

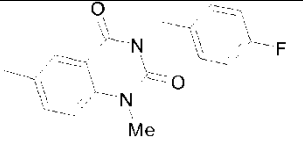

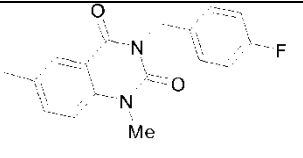
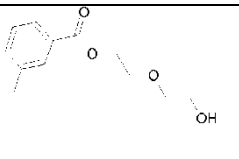
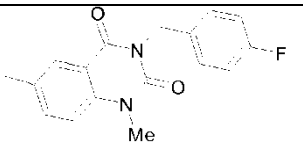
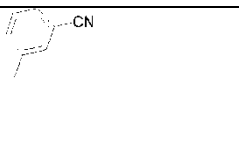
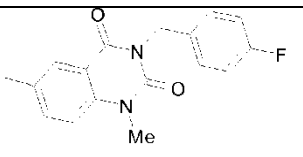
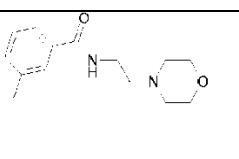
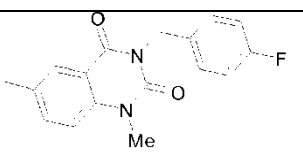
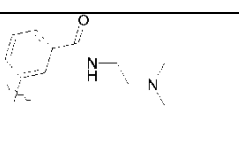
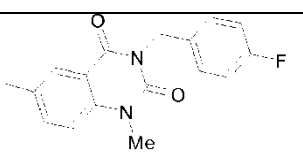
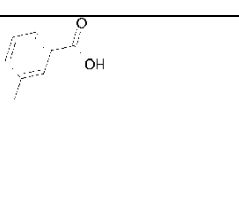
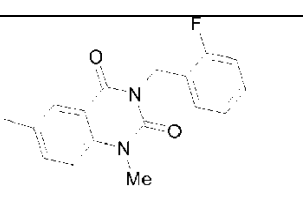
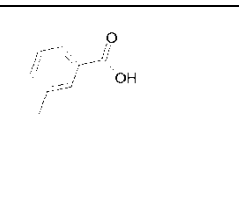
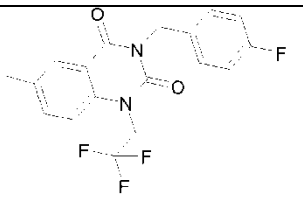
No.	R ₁	R ₂ R ₃	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
63			H	/	250	511
64			H	/	285	548
65			H	/	231	510
66			H	/	271	523
67			H	/	254	522
68			H	/	310	564
69			H	/	319	591
70			H	Na	255	564
71			H	Na	284-286	579

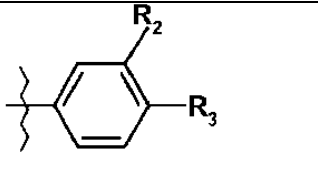
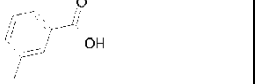
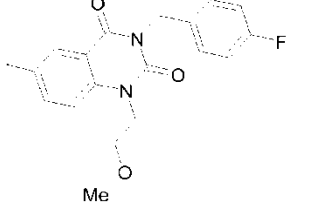
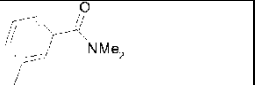
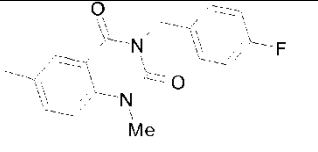
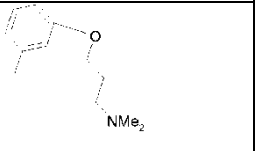
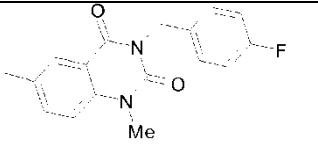
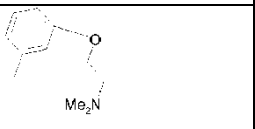
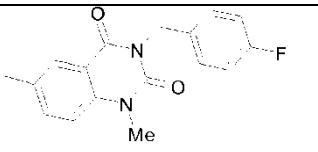
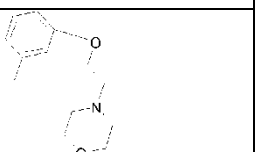
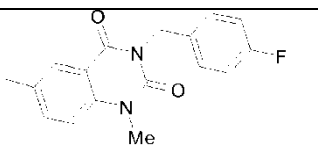

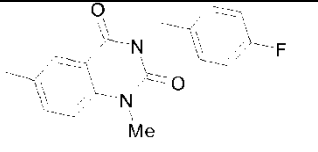
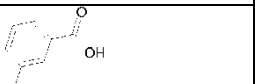
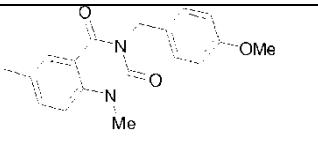
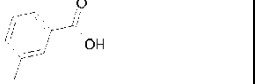
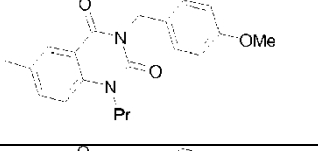

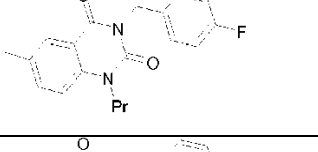
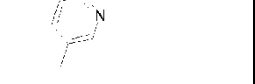
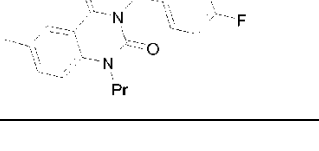
No.	R ₁	R ₂ R ₃	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
72 ej. 11			H	Na	239-245	577
73			H	/	258	605
74			H	/	250-252	576
75			H	/	297-298	578
76			H	/	150-153	481
77			H	/	140-145	480
78			H	/	263	563
79			H	/	203-204	577
80			H	/	141-143	494
81			H	Na	226-230	494

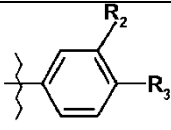

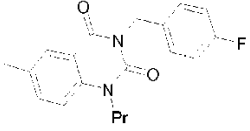

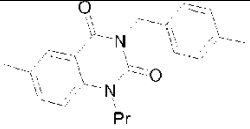

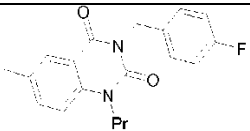

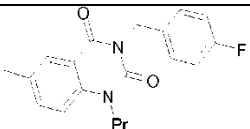

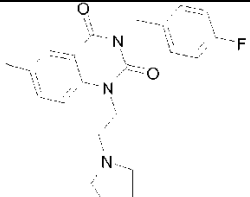

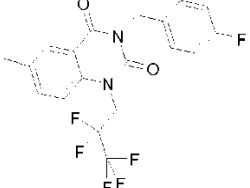

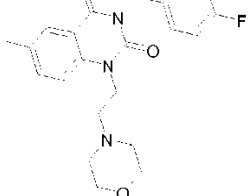

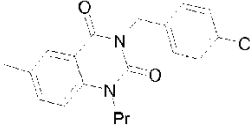

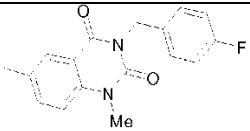
No.	R ₁	R ₂ R ₃	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
82 ej. 9			H	Na	215	662
83			H	/	238	620
84			H	Na	235-238	493
85			H	Na	244-246	563
86			H	/	210	646
87			H	/	234	593
88			H	/	266-268	587
89			H	Na	275-278	549
90			H	/	/	517
91			H	/	/	442

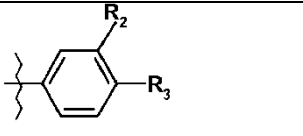
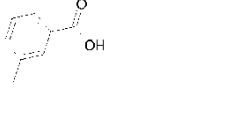
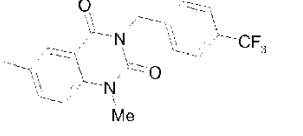

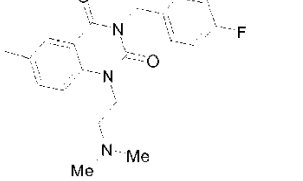
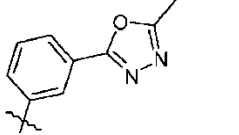
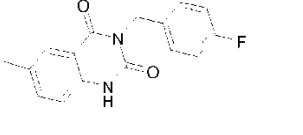
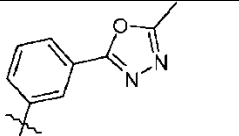
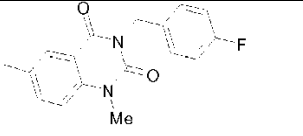
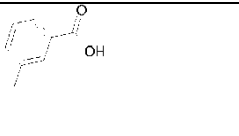
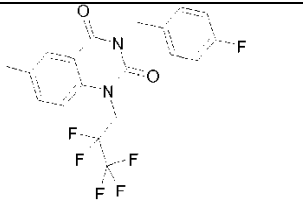
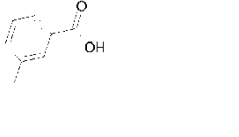
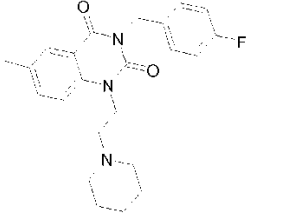
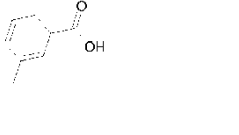
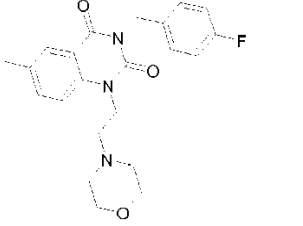

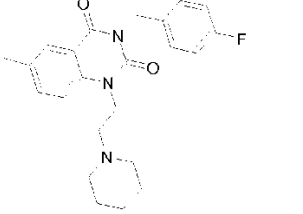
No.	R ₁	R ₂ R ₃	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
92			H	/	/	472
93			H	HCl	/	602
94			H	/	/	497
94a			H	HCl	/	554
95			H	HCl	/	575
96			H	HCl	/	575
97			H	/	/	511
98			H	HCl	/	583
99			H	/	/	521

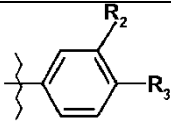

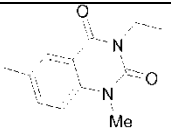

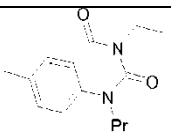

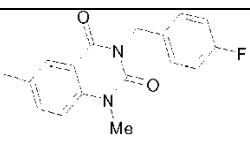
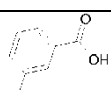
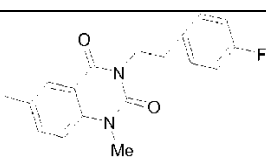

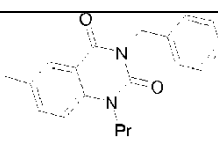

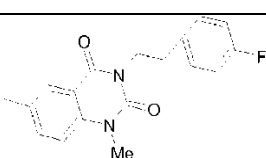

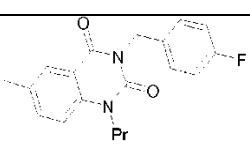

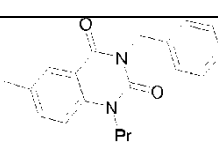

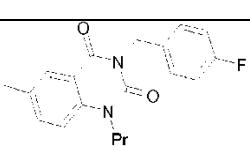
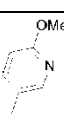
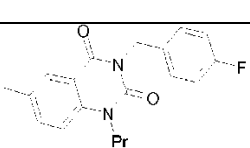

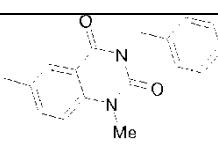
No.	R ₁	R ₂ R ₃	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
100			H	/	/	524
101			H	/	/	521
102			H	/	/	538
103			H	HCl	/	568
104			H	/	/	512
105			H	/	/	523
106			H	HCl	/	550
107			H	/	318	562
108			H	/	/	548
109			H	HCl	177	690

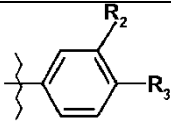

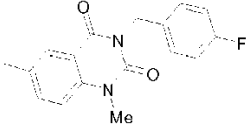
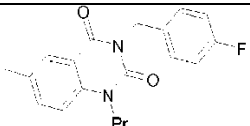
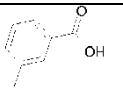
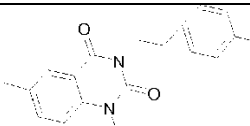

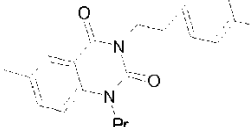
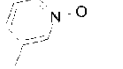
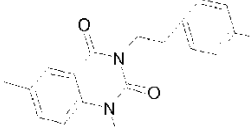
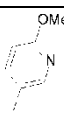
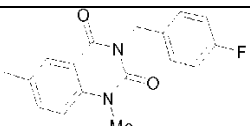

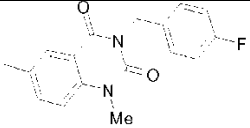
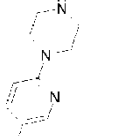
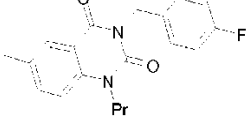

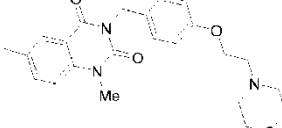

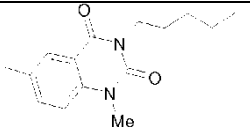
No.	R ₁		R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
110			H	HCl	187	674
111			H	/	224	505
112 ej. 12			H	HCl	267	506
113			H	/	106	637
114			H	/	/	530
115			H	HCl	214	661
116 ej. 10			H	HCl	247	619
117			H	Na	/	598
118			H	Na	/	617

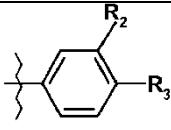

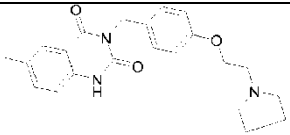

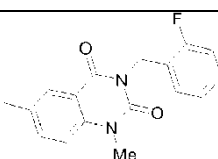
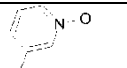
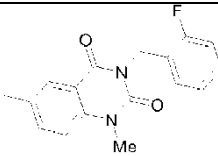
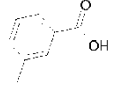
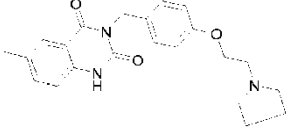
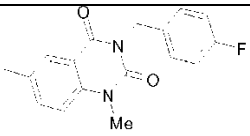
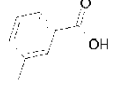
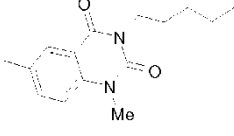

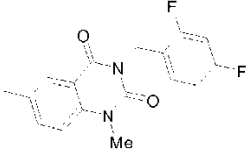
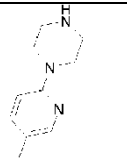
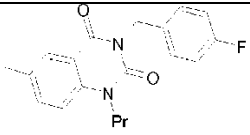
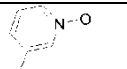
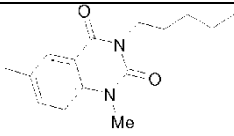

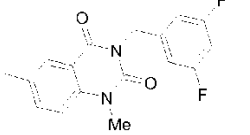
No.	R ₁	R ₂ 	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
119			H	Na	/	593
120a			H	/	259	576
120			H	HCl	247	606
121			H	HCl	287	592
122			H	HCl	274	634
123			H	/	216	521
124			H	Na	258	561
125			H	Na	240	589
126			H	HCl	275	534
127			H	HCl	273	534

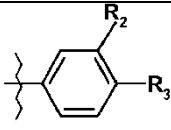
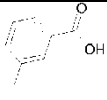
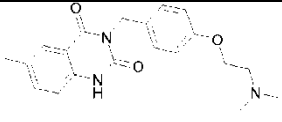
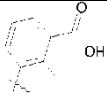
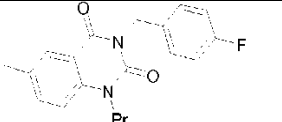
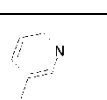
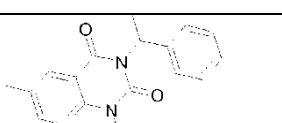
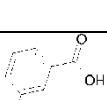
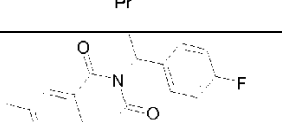
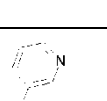
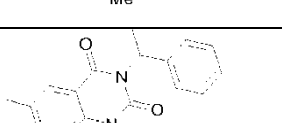
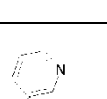
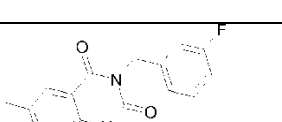
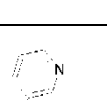
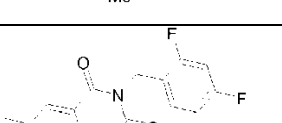
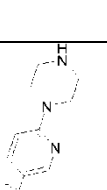
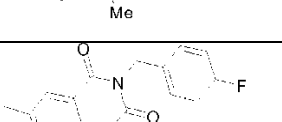
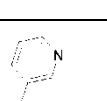
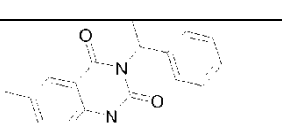
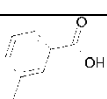
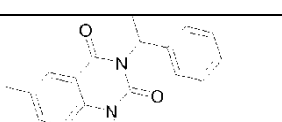
No.	R ₁	R ₂ 	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
128			H	/	223	550
129			H	Na	246	573
130			H	Na	256	591
131			H	HCl	291	550
132			H	Na	/	632
133			H	/	/	624
134			H	/	/	605
135			H	Na	236	627
136			H	/	112	681

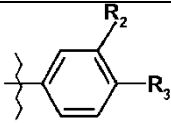
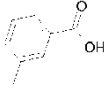
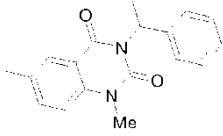
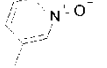
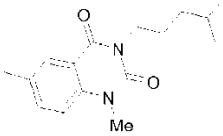

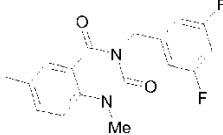
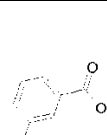
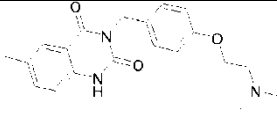

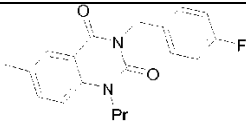
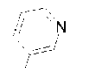
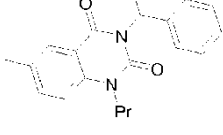
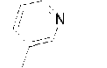
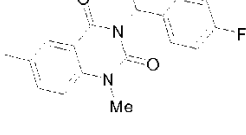
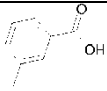
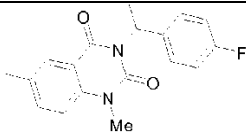
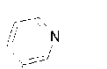
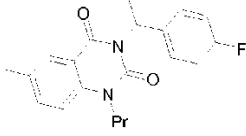
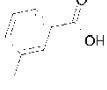
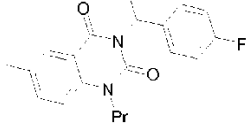
No.	R ₁		R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
137			H	Na	237	599
138			H	HCl	226	563
139			H	/	/	573
140			H	/	/	587
141			H	Na	/	667
142			H	Na	/	646
143			H	Na	/	648
144			H	/	/	603

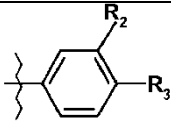
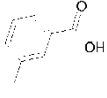
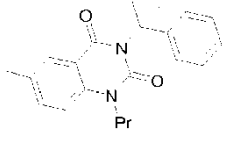
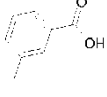
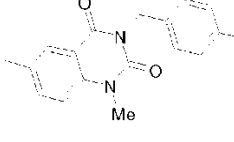
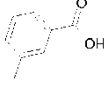
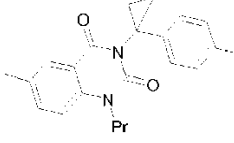
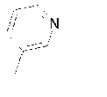
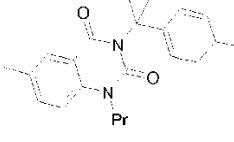
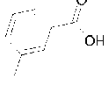
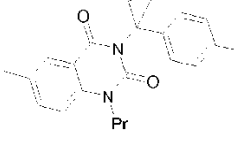
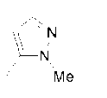
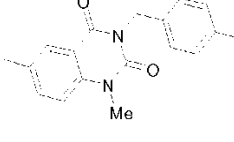
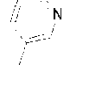
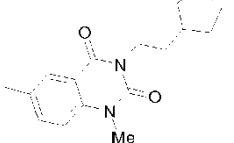
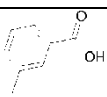
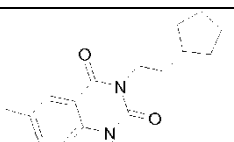
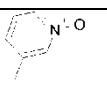
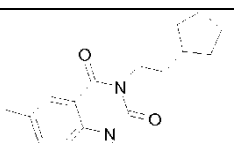
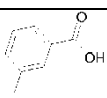
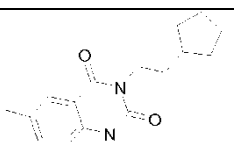
No.	R ₁	R ₂ 	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
145			H	HCl	250	440
146			H	HCl	278	468
147			H	/	294	522
148			H	Na	256	563
149			H	HCl	225	516
150			H	/	257	536
151			H	/	259	549
152			H	/	128	532
153			H	/	233	537
154			H	HCl	128	564
155			H	/	/	504

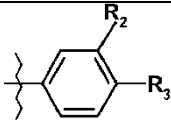

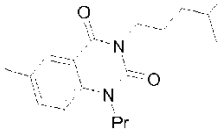
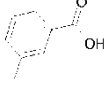
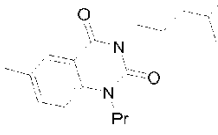

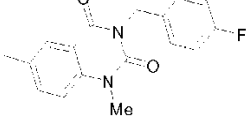

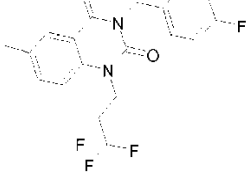

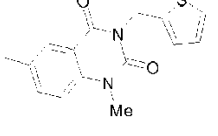
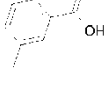
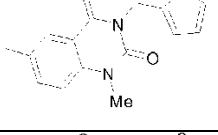

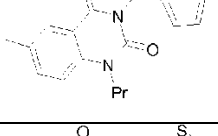
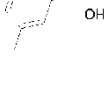
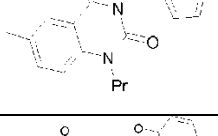

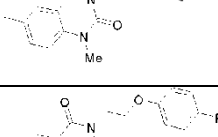

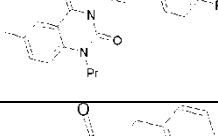

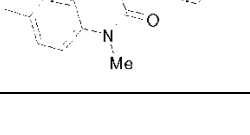
No.	R ₁		R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
156			H	/	278	521
157	Me		H	/	/	471
158			H	Na	221	591
159			H	HCl	525	548
160			H	/	250	564
161			H	HCl	230	536
162			H	/	194	509
163			H	/	160	618
164			H	/	/	617
165			H	/	/	482

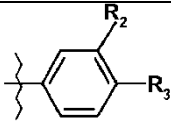
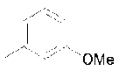
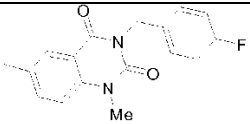
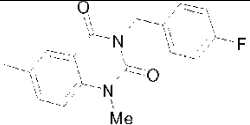

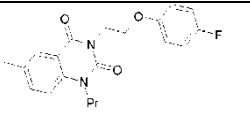

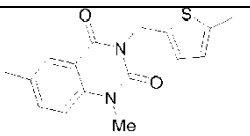
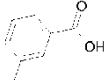
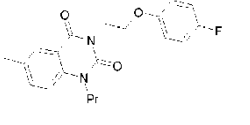
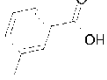
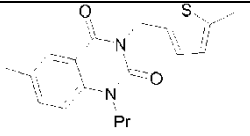
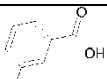
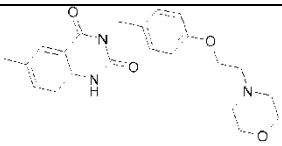
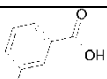
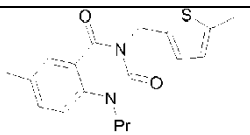
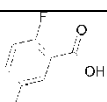
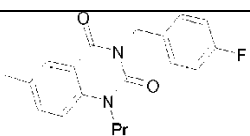
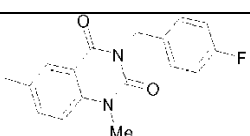
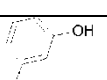
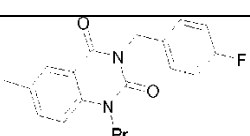
No.	R ₁		R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
166			H	/	/	587
167			H	/	/	506
168			H	/	/	522
169			H	/	/	630
170	Me		H	/	/	443
171			H	Na	/	525
172			H	/	/	524
173			H	/	261	590
174			H	/	/	498
175			H	/	/	524

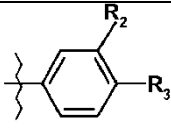
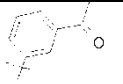
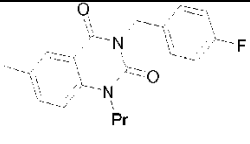
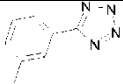
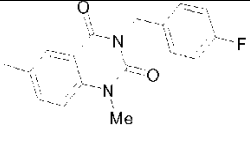
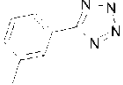
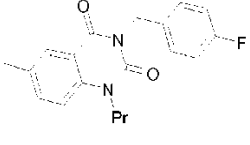
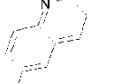
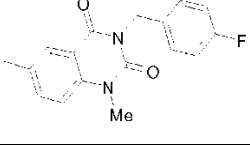
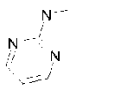
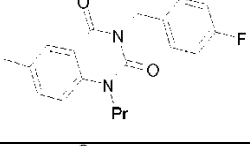
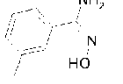
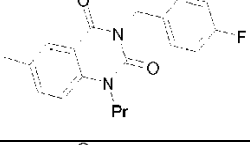
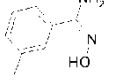
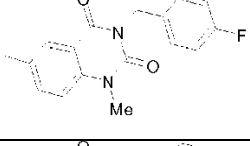
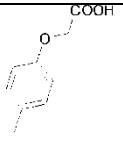
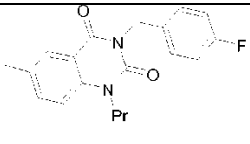
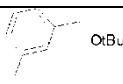
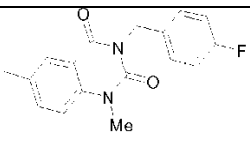
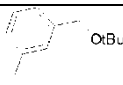
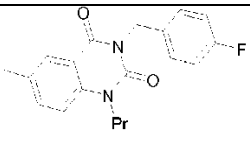
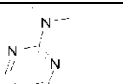
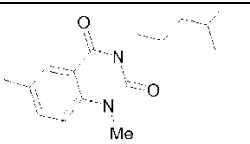
No.	R ₁		R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
176			H	Na	/	604
177			H	Na	236	591
178			H	HCl	229	530
179			H	Na	270	563
180			H	HCl	261	502
181			H	/	/	506
182			H	/	/	524
183			H	/	261	590
184			H	HCl	261	502
185			H	Na	238	573

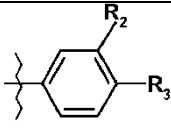
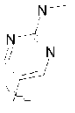
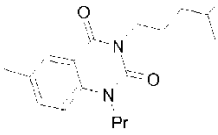
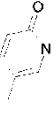
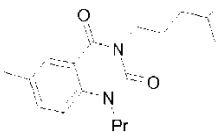
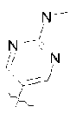
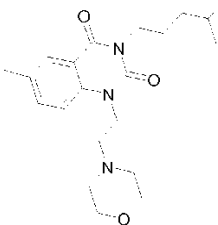
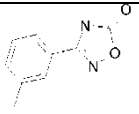
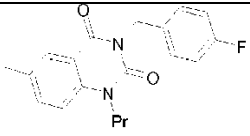
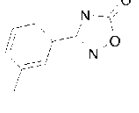
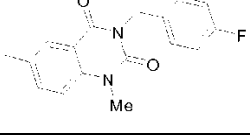

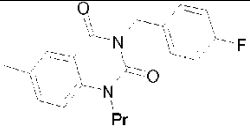
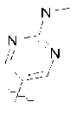
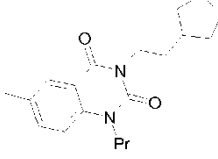
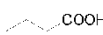
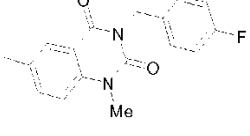
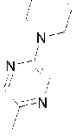
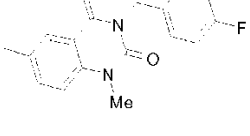

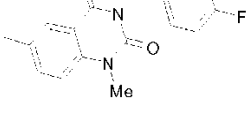
No.	R ₁	R ₂ 	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
186			H	Na	274	545
187			H	/	/	498
188			H	/	/	524
189			H	Na	/	604
190			H	Na	236	591
191			H	HCl	229	530
192			H	HCl	198	520
193			H	Na	270	563
194			H	HCl	218	548
195			H	Na	233	591

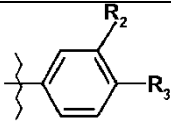

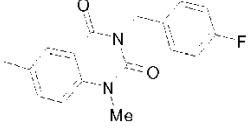

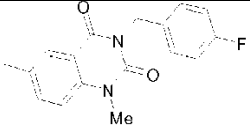

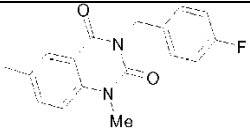

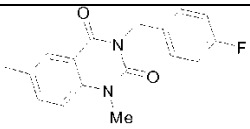

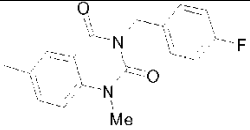

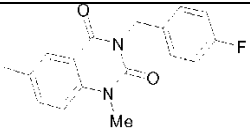

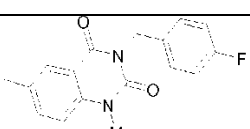

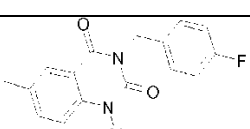

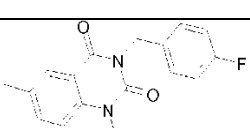

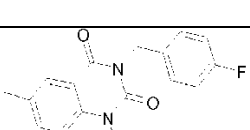

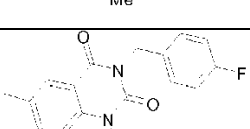
No.	R ₁		R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
196			H	Na	/	587
197			H	Na	257	545
198			H	Na	285	575
199			H	HCl	264	560
200			H	Na	258	603
201			H	/	/	509
202			H	/	/	494
203			H	Na	/	537
204			H	/	/	510
205			H	Na	/	565

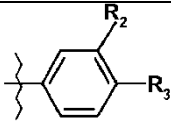

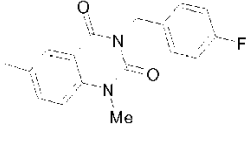
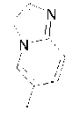
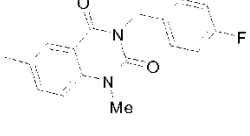
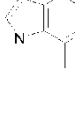
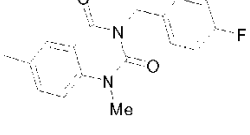
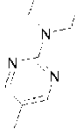
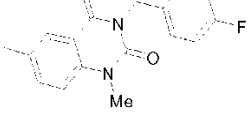
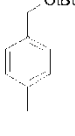
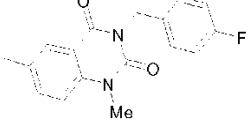
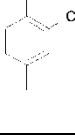
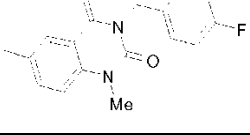
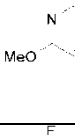
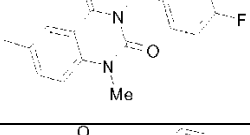
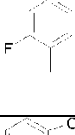
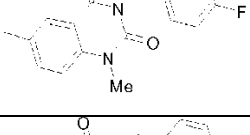

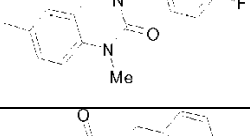

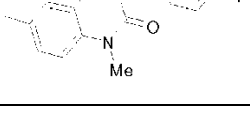
No.	R ₁	R ₂ 	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
206			H	/	/	510
207			H	Na	/	553
208			H	HCl	195	506
209			H	/	240	588
210			H	/	/	494
211			H	Na	/	537
212			H	/	/	522
213			H	Na	/	565
214			H	/	/	536
215			H	/	/	564
216			H	/	243	511

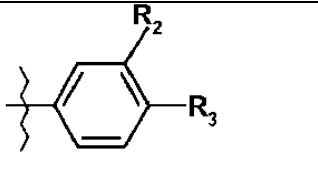
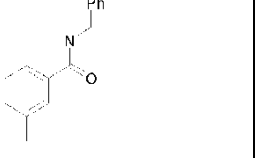
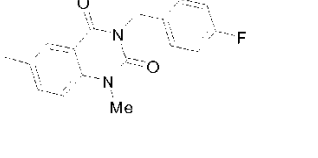
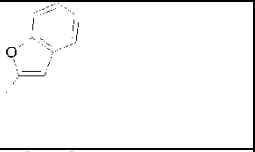
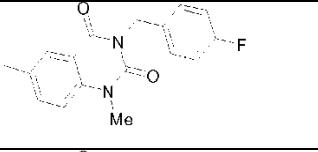
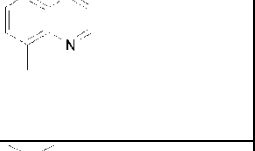
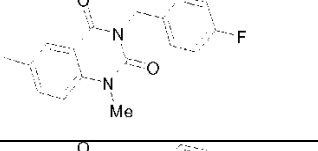
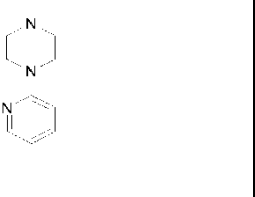
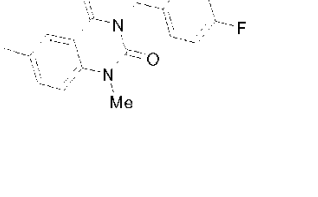
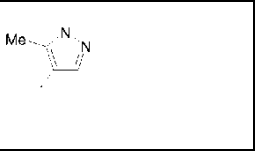
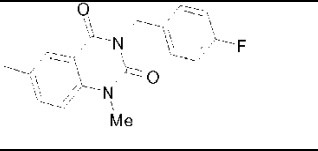
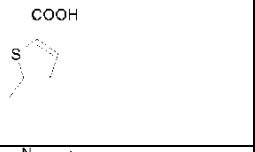
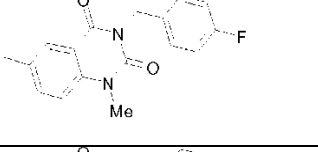
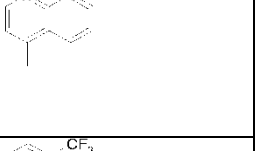
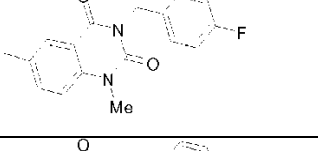

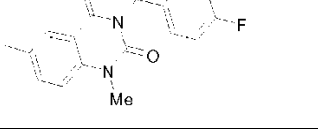

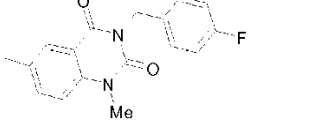
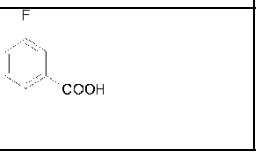
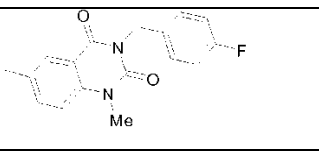
No.	R ₁		R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
217			H	/	255	535
218	nBu		H	/	/	485
219			H	/	/	580
220			H	/	/	508
221 ej. 16			H	Na	/	607
222			H	/	/	536
223			H	Na	/	645
224			H	Na	/	579
225			H	Na	313	595
226	H		H	/	/	429
227			H	/	146	549

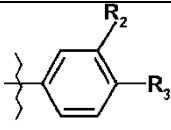
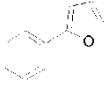
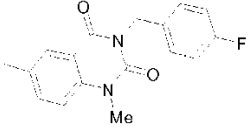
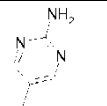
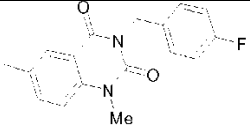
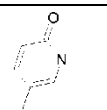
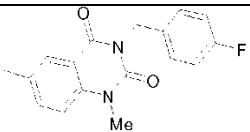
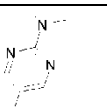
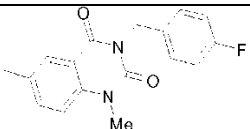
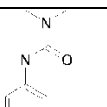
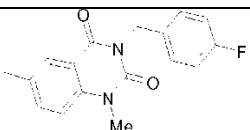
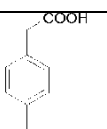
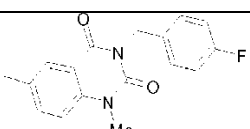
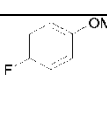
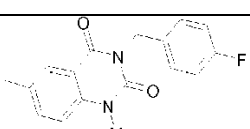
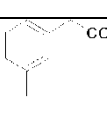
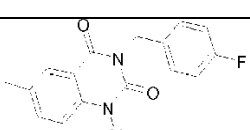
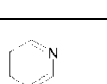
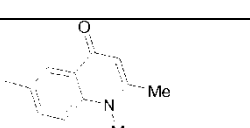
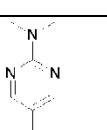
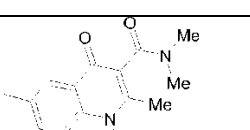
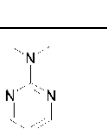
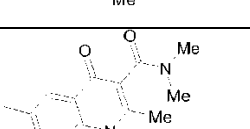
No.	R ₁		R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
228			H	/	227	575
229			H	/	/	573
230			H	/	/	601
231			H	HCl	290	556
232			H	/	/	578
233			H	/	/	591
234			H	/	/	563
235			H	Na	217	607
236			H	/	182	591
237			H	/	108	619
238			H	/	/	526

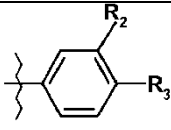

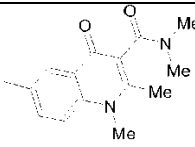
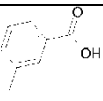
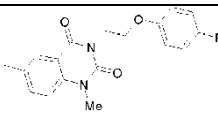
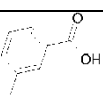
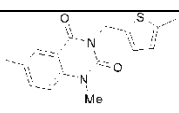
No.	R ₁		R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
239			H	/	/	554
240			H	/	285	550
241			H	/	/	625
242			H	/	/	617
243			H	/	/	589
244			H	Na	342	527
245			H	/	/	566
246			H	Na	349	501
247			H	HCl	/	592
248			H	HCl	/	495

No.	R ₁		R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
249			H	HCl	/	551
250			H	HCl	/	520
251			H	HCl	/	495
250			H	HCl	/	561
251			H	HCl	/	589
252			H	HCl	/	602
253			H	HCl	/	549
254			H	HCl	/	565
255			H	HCl	/	539
256			H	HCl	/	553
257			H	HCl	/	541

No.	R ₁		R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
258			H	HCl	/	571
259			H	HCl	/	545
260			H	HCl	/	544
261			H	HCl	/	590
262			H	HCl	/	591
263			H	HCl	/	557
264			H	HCl	/	567
265			H	HCl	/	541
266			H	HCl	/	549
267			H	HCl	/	589

No.	R ₁	R ₂ 	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
268			H	HCl	/	638
269			H	HCl	/	545
270			H	HCl	/	556
271			H	HCl	/	632
272			H	HCl	/	509
273			H	HCl	/	555
274			H	HCl	/	556
275			H	HCl	/	573
276			H	HCl	/	598
277			H	HCl	/	567

No.	R ₁		R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
278			H	HCl	/	571
279			H	HCl	/	522
280			H	HCl	/	522
281			H	HCl	/	550
282			H	HCl	/	522
283			H	HCl	/	563
284			H	HCl	/	553
285			H	HCl	/	563
286			H	/	/	395
287			H	/	/	510
288			H	/	/	538

No.	R ₁	R ₂ 	R ₄	Sal	P.f (°C)	M+H ⁺
289			H	/	/	466
290			H	Na	/	579
291			H	Na	/	551

Los compuestos según la invención se sometieron a ensayos farmacológicos para determinar su actividad para el tratamiento del cáncer de vejiga.

5 **Ejemplo 17: Evaluación de la capacidad de los antagonistas de FGF-R para inhibir la proliferación inducida por suero de células tumorales de cáncer de vejiga de tipo TCC97-7 que portan la mutación Ser249Cys del receptor 3 de FGF, y demostración de su efecto citotóxico débil**

Para hacer esto, se siembran 2000 células por la mañana en 50 µl de medio completo (Ham-F/12, 1% de FCS, 2 mM de glutamina, aminoácidos no esenciales, piruvato de sodio, 1% de insulina/transferrina/selenio, hidrocortisona). Por la tarde, se añaden 50 µl de los diferentes compuestos a 0,2, 0,2, 2 o 20 µM tras la dilución en medio de cultivo completo con el fin de obtener las concentraciones finales de 0,01, 0,1, 1, 10 µM. Después de 3 días, la proliferación celular se evalúa midiendo el número de núcleos presentes en el fondo de cada pocillo correspondiente a un número de células. Los núcleos se detectan mediante un marcaje con Hoechst 33342 (Invitrogen, ref H3570). Se añaden 100 µl de Hoechst 33342 diluido a 1/5000 en PBS a cada pocillo durante 30 minutos a temperatura ambiente sobre las células no fijadas. Los núcleos se detectan mediante fluorescencia a 350 nm con un aumento 2x con un Operetta (PerkinElmer) mediante el programa informático de toma de imágenes Acapella (PerkinElmer) y se cuantifican por el programa informático de análisis de imágenes Columbus (PerkinElmer). El porcentaje de inhibición de la proliferación celular se calcula considerando el número de núcleos presentes en los pocillos en los que las células TCC97-7 se cultivan en ausencia de antagonistas de FGF-R como el 0% de inhibición. El 100% de inhibición correspondería a un pocillo que ya no contiene células. Los compuestos de la presente invención se consideran como activos a partir del momento en el que se observa una inhibición mayor o igual a 20% a la dosis menor o igual a 10 µM.

Paralelamente a su capacidad anti-proliferativa, se mide el efecto citotóxico potencial de los antagonistas de FGF-R mediante la cuantificación del número de células cuyas membranas se permeabilizan. La aparición de poros en la membrana plásmica de las células corresponde a un estado de muerte celular que permite al Hoechst 33342 penetrar más fácilmente en la célula. Esto se traduce en un aumento muy fuerte de la cantidad de fluorescencia detectada en los núcleos. El porcentaje de células en estado de muerte celular se calcula por la relación entre el número de núcleos muy fluorescentes respecto al número de núcleos total multiplicado por 100. Las observaciones se realizan de la misma forma que la cuantificación de los núcleos para la proliferación celular.

Así, los compuestos 29, 49, 55, 71, 79, 108, 112, 116, 140, 148, 207, 220, 291, 221, 224, 226 y 232 son capaces de inhibir la proliferación de las células TCC97-7 más de un 20% a las dosis de 0,1, 1 o 10 µM. Esta inhibición no es el resultado de una fuerte citotoxicidad ya que el número de células permeables no sobrepasa el 25% a la dosis máxima de 10 µM (Tabla nº 2).

Tabla nº 2: Evaluación de los compuestos en cuanto a su capacidad para inhibir la proliferación en presencia de suero de la estirpe celular TCC97-7, y observación de su efecto citotóxico débil

	Inhibición de la proliferación (%)				Citotoxicidad (% de células permeables)			
	0.01 µM	0.1 µM	1 µM	10 µM	0.01 µM	0.1 µM	1 µM	10 µM
compuesto 29	6	9	45	71	3	3	8	17

compuesto 49		9	55	81	5	5	6	12
compuesto 55	3	-2	29	47	5	5	6	6
compuesto 71	0	1	14	85	4	4	5	1
compuesto 79	5	0	17	71	1	1	2	10
compuesto 108	-4	-5	6	22	4	5	4	4
compuesto 112	8	18	61	84	4	4	16	11
compuesto 116	-1	-3	22	83	2	2	2	3
compuesto 140	0	-1	-7	26	1	1	1	2
compuesto 148	12	6	15	81	4	4	4	11
compuesto 207	2	7	45	82	5	4	5	23
compuesto 220	4	3	13	49	6	5	5	11
compuesto 291	1	5	40	81	2	2	2	4
compuesto 221	5	27	80	85	4	5	6	7
compuesto 224	3	0	27	82	3	3	4	9
compuesto 226	3	8	28	73	5	6	10	25
compuesto 232	-6	1	20	79	3	3	4	23

Ejemplo 18: Evaluación de la capacidad de antagonistas de FGF-R para reducir el contenido en ATP de células TCC97-7 de cáncer de vejiga que portan la mutación Ser249Cys del receptor 3 de FGF, cultivadas en un medio suplementado con suero

- 5 Para hacer esto, se siembran 3000 células en 50 µl de medio completo (Ham-F/12, 1% de FCS, 2 mM de glutamina, aminoácidos no esenciales, piruvato de sodio, 1% de insulina/transferrina/selenio, hidrocortisona). 16 horas después, se añaden 50 µl de los diferentes compuestos a 0,2, 2, 20 y 60 µM tras la dilución en medio de cultivo completo con el fin de obtener las concentraciones finales de 0,1, 1, 10 y 30 µM. Después de 3 días, se mide el contenido en ATP de las células mediante el kit Cell Titer-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (Promega, Francia)
- 10 de acuerdo con las recomendaciones del proveedor. El porcentaje de inhibición de la cantidad de ATP intracelular se calcula considerando el contenido en ATP de las células cultivadas en ausencia de antagonista como el 0% de inhibición. El 100% de inhibición correspondería a un pocillo en el que el contenido en ATP es nulo. Los compuestos de la presente invención se consideran como activos a partir del momento en el que se observa una inhibición mayor o igual al 20% a la dosis menor o igual a 30 µM.
- 15 Así, los compuestos 29, 49, 55, 71, 79, 112, 116, 148, 207, 220, 291, 221, 224, 226, 232 y 240 son capaces de inhibir la cantidad de ATP intracelular en las células TCC97-7 más del 20% a las dosis de 1, 10 o 30 µM (Tabla nº 3).

Tabla nº 3: medida de la inhibición de la cantidad de ATP intracelular en las células TCC97-7 cultivadas en presencia de suero y que se ponen en contacto con diferentes compuestos

	Inhibición de la cantidad de ATP intracelular (%)			
	0.1 µM	1 µM	10 µM	30 µM
DMSO				7
compuesto 29	-4	8	24	
compuesto 49	-2	14	67	
compuesto 55	11	17	57	
compuesto 71	-4	-1	94	

compuesto 79	-6	7	72	
compuesto 112	-3	51	88	
compuesto 116	6	9	95	
compuesto 148	1	8	66	
compuesto 207	10	23	62	
compuesto 220	6	10	16	60
compuesto 291	8	27	71	
compuesto 221	-2	7	73	
compuesto 224	-1	20	83	
compuesto 226	-1	5	41	
compuesto 232	7	8	45	
compuesto 240	-2	7	4	53

Ejemplo 19: Evaluación de la capacidad de antagonistas de FGF-R para reducir la fosforilación de la ruta de señalización que implica Erk y que controla la proliferación de células TCC97-7 de cáncer de vejiga que portan la mutación Ser249Cys del receptor 3 FGF, cultivadas en un medio suplementado con suero

- 5 Para hacer esto, se siembran 3×10^5 células en 1,9 ml de medio completo (Ham-F/12, 1% de FCS, 2 mM de glutamina, aminoácidos no esenciales, piruvato de sodio, 1% de insulina/transferrina/selenio, hidrocortisona) en placas de 6 pocillos. 48 h después, se añaden 100 μ l de los diferentes compuestos a 200 μ M tras la dilución en medio de cultivo sin suero con el fin de obtener una concentración final de 10 μ M. Después de 4 horas, el medio se aspira, las células se lavan con PBS frío y se añaden 80 μ l de tampón RIPA (Sigma, R0278) que contiene un cóctel
- 10 de inhibidores de proteasas y de fosfatasas (Pierce, 78440) a cada pocillo a 4°C durante 30 min. Los lisados proteicos se recogen entonces y se centrifugan a 13000 rpm, a 4°C, durante 10 minutos. Los sobrenadantes se separan entonces por electroforesis en gel de acrilamida (4-20%). Después de la transferencia a una membrana de nitrocelulosa, las membranas se saturan durante 1 hora a temperatura ambiente en TBS, 0,05% de Tween, 5% de leche desnatada, y entonces se incuban toda la noche a 4°C en presencia de anticuerpos primarios anti-fosfoErk
- 15 (cell signaling technology, 4377) o anti-GAPDH (cell signaling technology, 5174) diluidos 1/1000 en TBS, 0,05% de Tween, 0,1% de BSA. Al día siguiente, después de 3 lavados con TBS, 0,05% de Tween, las membranas se incuban durante 3 horas con anticuerpos secundarios acoplados a HRP (cell signaling technology, 7074) diluidos 1/1000 en TBS, 0,05% de Tween, 0,1% de BSA. Tras la visualización usando el reactivo de sustrato quimioluminiscente SuperSignal West Dura (Pierce), las bandas correspondientes a la fosforilación de Erk o a la GAPDH se cuantifican
- 20 mediante un analizador de tipo ChemiGenius (Syngene). Los resultados se expresan entonces como porcentaje de inhibición de la fosforilación de Erk detectada en la condición de control de DMSO. Los compuestos de la presente invención se consideran como activos a partir del momento en el que se observa una inhibición mayor o igual a 20% a la dosis menor o igual a 10 μ M.

25 Así, los compuestos 49, 207, 221, 224 y 290 son capaces de inhibir la fosforilación de Erk en las células TCC97-7 más del 20% a la dosis de 10 μ M (Tabla nº 4).

Tabla nº 4: medida de la inhibición de la fosforilación de Erk en las células TCC97-7 cultivadas en presencia de suero y que se ponen en contacto con diferentes compuestos

	Inhibición la fosforilación de Erk (%)
	10 μ M
DMSO	0
compuesto 207	39
compuesto 290	53
compuesto 49	24

compuesto 224	44
compuesto 221	93

5 De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere al uso de composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento del cáncer de vejiga. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable usados para el tratamiento del cáncer de vejiga. Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

10 En las composiciones farmacéuticas para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica, intravesical o rectal, el ingrediente activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos convencionales, a los animales o a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o las enfermedades citados anteriormente.

15 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, como los comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular e intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intravesical o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la fórmula (I) en cremas, geles, pomadas o lociones.

20 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el uso de la presente invención se administran preferentemente por vía oral.

A título de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto de acuerdo con la invención en forma de comprimido puede comprender los siguientes constituyentes:

Compuesto inhibidor del receptor de FGF	50.0 mg
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

La presente invención se refiere igualmente a una composición farmacéutica como se ha definido más arriba, como medicamento para el tratamiento del cáncer de vejiga.

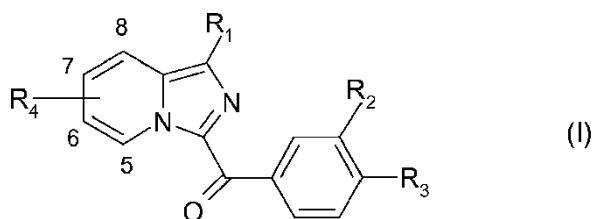
25 Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el uso de la presente invención puede administrarse solo o en combinación con uno o varios compuestos que poseen una actividad anti-angiogénica o con uno o varios compuestos citotóxicos (quimioterapia), o incluso en combinación con un tratamiento de radiación.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

30 Las composiciones de acuerdo con la invención, para una administración oral, contienen las dosis recomendadas de 0,01 a 700 mg. Pueden existir casos particulares en los que sean apropiadas dosis más elevadas o más bajas; dichas dosificaciones no están fuera del marco de la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico de acuerdo con el modo de administración, la edad, el peso y la respuesta del paciente, así como de acuerdo con el grado de progresión de la enfermedad.

35 La presente invención, de acuerdo con otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento del cáncer de vejiga que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

5 - R₁ representa

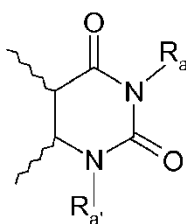
- un átomo de hidrógeno o de halógeno,
- un grupo alquilo opcionalmente sustituido con -COOR₅,
- un grupo alqueno opcionalmente sustituido con -COOR₅,
- un grupo -COOR₅ o -CONR₅R₆,
- un grupo -NR₅COR₆ o -NR₅-SO₂R₆,

o

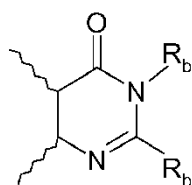
- un grupo arilo, en particular fenilo, o un grupo heteroarilo, estando dicho grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de átomos de halógeno o de oxígeno, grupos alquilo, grupos cicloalquilo, -COOR₅, -CF₃, -OCF₃, -CN, -C(NH₂)NOH, -OR₅, -O-Alk-COOR₅, -O-Alk-NR₅R₆, -O-Alk-NR₇R₈, -Alk-OR₅, -Alk-COOR₅, -CONR₅R₆, -CO-NR₅-OR₆, -CONR₅-Alk-fenilo, -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 elegidos 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,

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

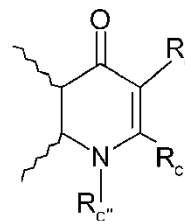
- R₂ y R₃ forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a una de las fórmulas (A), (B) y (C) a continuación:



(A)



(B)



(C)

25 en las que las líneas onduladas representan el núcleo de fenilo al que están unidos R₂ y R₃, y:

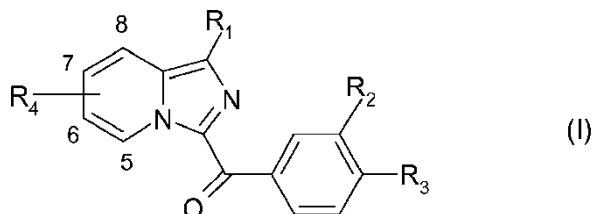
- R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo, -Alk-CF₃, -Alk-COOR₅, -Alk'-COOR₅, -Alk-CONR₅R₆, -Alk'-CONR₅R₆, -Alk-CONR₇R₈, -Alk-NR₅R₆, -AlkCONR₅-OR₆, -Alk-NR₇R₈, -Alk-cicloalquilo, -Alk-O-R₅, -Alk-S-R₅, -Alk-CN, -OR₅, -OAlkCOOR₅, -NR₅R₆, -NR₅-COOR₆, -Alk-arilo, -Alk'-arilo, -Alk-O-arilo, -Alk-O-heteroarilo, -Alk-heteroarilo o heteroarilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo, cicloalquilo, -CF₃, -OCF₃, -O-R₅, -S-R₅, o -O-Alk-NR₇R₈,
- R_{a'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo cíclico o parcialmente cíclico, lineal o ramificado, o un grupo -Alk-OR₅, -Alk-NR₅R₆ o -Alk-NR₇R₈, estando R_{a'} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

30

- R_b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o $-Alk-COOR_5$,
 - R_b' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo o $-Alk-COOR_5$,
 - R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, $-CN$, $-COOR_5$, $-CO-NR_5R_6$, $-CONR_7R_8$, $-CO-NR_5-Alk-NR_5R_6$, $-CONR_5-Alk-OR_5$, $-CONR_5SO_2R_5$, $-Alk-arilo$ 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, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O$ -alquilo o $-S$ -alquilo,
 - R_c' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
 - R_c'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, $-Alk-NR_5R_6$, $-Alk-NR_7R_8$, $-Alk-OR_5$ o $-Alk-SR_5$,
- 10 - R_4 , situado en la posición 6, 7 o 8 del núcleo de imidazopiridina, representa:
- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo $-COOR_5$,
 - un grupo $-CO-NR_5-Alk-NR_5R_6$,
 - un grupo $-CO-NR_5-Alk-NR_7R_8$, o
- 15 • un grupo $-CO-NR_5-Alk-OR_6$,
- R_5 y R_6 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos haloalquilo o grupos alquilo, grupos cicloalquilo, o un grupo Ms (mesilo),
- R_7 y R_8 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo o fenilo, o también R_7 y R_8 forman juntos un anillo de 3 a 8 miembros saturado que comprende opcionalmente un heteroátomo,
- 20 - Alk representa una cadena alquilénica lineal o ramificada, y
- Alk' representa una cadena alquilénica, cíclica o parcialmente cíclica, lineal o ramificada, con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de:
- 25 ácido 3-{3-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico,
 dimetilamida del ácido 1,2-dimetil-4-oxo-6-(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer de vejiga.

30 2. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

- R_1 representa
 - un átomo de hidrógeno o de halógeno,
 - un grupo alquilo opcionalmente sustituido con $-COOR_5$,
 - un grupo alqueno opcionalmente sustituido con $-COOR_5$,
 - un grupo $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$,
- 35

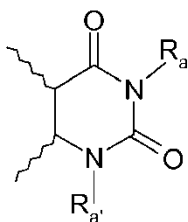
- un grupo $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$,

o

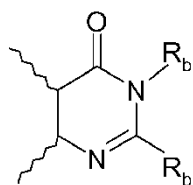
- un grupo arilo, en particular fenilo, o un grupo heteroarilo, estando dicho grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de átomos de halógeno, grupos alquilo, grupos cicloalquilo, $-COOR_5$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-C(NH_2)NOH$, $-OR_5$, $-O-Alk-COOR_5$, $-O-Alk-NR_5R_6$, $-O-Alk-NR_7R_8$, $-Alk-OR_5$, $-Alk-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-CO-NR_5-OR_6$, $-CONR_5-Alk-fenilo$, $-CO-NR_5-SO_2R_7$, $-CONR_5-Alk-NR_5R_6$, $-CONR_5-Alk-NR_7R_8$, $-Alk-NR_5R_6$, $-NR_5R_6$, $-NC(O)N(CH_3)_2$, $-CO-Alk$, $-CO(OAlk)_nOH$, $-COO-Alk-NR_5R_6$, $-COO-Alk-NR_7R_8$ y grupos heteroarilo de 5 miembros, estando dichos grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos escogidos de átomos de halógeno y grupos alquilo, $-CF_3$, $-CN$, $-COOR_5$, $-Alk-OR_5$, $-Alk-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-CONR_7R_8$, $-CO-NR_5-OR_6$, $-CO-NR_5-SO_2R_6$, $-NR_5R_6$ y $-Alk-NR_5R_6$, o con un grupo hidroxilo o con un átomo de oxígeno,

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

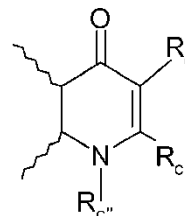
- R_2 y R_3 forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a una de las fórmulas (A), (B) y (C) a continuación:



(A)



(B)



(C)

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

- R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo, $-Alk-CF_3$, $-Alk-COOR_5$, $-Alk'-COOR_5$, $-Alk-CONR_5R_6$, $-Alk'-CONR_5R_6$, $-Alk-CONR_7R_8$, $-Alk-NR_5R_6$, $-AlkCONR_5-OR_6$, $-Alk-NR_7R_8$, $-Alk-cicloalquilo$, $-Alk-O-R_5$, $-Alk-S-R_5$, $-Alk-CN$, $-OR_5$, $-OAlkCOOR_5$, $-NR_5R_6$, $-NR_5-COOR_6$, $-Alk-arilo$, $-Alk'-arilo$, $-Alk-O-arilo$, $-Alk-O-heteroarilo$, $-Alk-heteroarilo$ o heteroarilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo, cicloalquilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O-R_5$ o $-S-R_5$, o $-O-Alk-NR_7R_8$

- $R_{a'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo cíclico o parcialmente cíclico, lineal o ramificado, o un grupo $-Alk-OR_5$, $-Alk-NR_5R_6$ o $-Alk-NR_7R_8$, estando $R_{a'}$ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

- R_b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o $-Alk-COOR_5$,

- $R_{b'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo o $-Alk-COOR_5$,

- R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, $-CN$, $-COOR_5$, $-CO-NR_5R_6$, $-CONR_7R_8$, $-CO-NR_5-Alk-NR_5R_6$, $-CONR_5-Alk-OR_5$, $-CONR_5SO_2R_5$, $-Alk-arilo$ 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, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O-alquilo$ o $-S-alquilo$,

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

- $R_{c''}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, $-Alk-NR_5R_6$, $-Alk-NR_7R_8$, $-Alk-OR_5$ o $-Alk-SR_5$,

- R_4 , situado en la posición 6, 7 o 8 del núcleo de imidazopiridina, representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo $-COOR_5$,
- un grupo $-CO-NR_5-Alk-NR_5R_6$,
- un grupo $-CO-NR_5-Alk-NR_7R_8$, o
- un grupo $-CO-NR_5-Alk-OR_6$,

- R₅ y R₆, que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos haloalquilo o grupos alquilo, grupos cicloalquilo, o un grupo Ms (mesilo),
 - R₇ y R₈, que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo o fenilo, o también R₇ y R₈ forman juntos un anillo de 3 a 8 miembros saturado que comprende opcionalmente un heteroátomo,
 - Alk representa una cadena alquilénica lineal o ramificada, y
 - Alk' representa una cadena alquilénica, cíclica o parcialmente cíclica, lineal o ramificada,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer de vejiga.
3. Compuesto de fórmula (I) para uso según las reivindicaciones 1 o 2, 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 a una de las fórmulas (A) y (B),
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer de vejiga.
4. Compuesto de fórmula (I) para uso según una de las reivindicaciones 3 y 4, en el que:
- R_{a'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo cíclico o parcialmente cíclico, lineal o ramificado, o un grupo -Alk-OR₅ o -Alk-NR₇R₈, estando Ra' opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer de vejiga.
5. Compuesto de fórmula (I) para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, escogido de los siguientes componentes:
- 3-[3-(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzamida
- ácido 3-{3-[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico
- 3-[3-(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihydroquinazolin-6-carbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzamida
- ácido 3-{3-[3-(4-fluorobencil)-1-metoximetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico
- éster etílico del ácido 3-{3-[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico
- 3-{3-[3-(3-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida
- 3-(4-fluorobencil)-1-metil-6-(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil)-1H-quinazolin-2,4-diona
- N-(2-dimetilaminoetil)-3-{3-[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida
- 3-(4-fluorobencil)-1-metil-6-{1-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil}-1H-quinazolin-2,4-diona
- ácido 3-(3-{3-[2-(4-fluorofenil)etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico
- ácido 3-{3-[3-(4-metilpentil)-2,4-dioxo-1-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico
- 1-metil-3-(5-metiltiofen-2-ilmetil)-6-(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-carbonil)-1H-quinazolin-2,4-diona
- ácido 3-(3-{3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico
- ácido 3-(3-{3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-2,4-dioxo-1-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico

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

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

5

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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para preparar un medicamento para el tratamiento de cáncer de vejiga.

10

6. Compuesto de fórmula (I) para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, de manera que el compuesto de fórmula (I) está en forma de una sal de sodio o de una sal de hidrocloreuro.