

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 083**

51 Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2012 PCT/IB2012/057726**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013 WO13098763**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2012 E 12824733 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2797930**

54 Título: **Compuestos diméricos agonistas del receptor del FGF (FGFR), procedimiento para su preparación y uso terapéutico de los mismos**

30 Prioridad:

28.12.2011 FR 1162486

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

25.01.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BENAZET, ALEXANDRE y
GUILLO, NATHALIE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 598 083 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos diméricos agonistas del receptor del FGF (FGFR), procedimiento para su preparación y uso terapéutico de los mismos

5 El objeto de la presente invención son nuevos compuestos heterocíclicos que inducen la dimerización del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), el procedimiento para su preparación y los usos terapéuticos de los mismos. El objeto de la presente invención son, en particular, nuevos compuestos con una estructura dimérica tales como agonistas del FGFR.

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

10 FGF2 (o b-FGF) es el primero y el mejor caracterizado de estos factores de crecimiento. FGF2 es una proteína de 18 kDalton (kDa), que induce la proliferación, la migración y la producción de proteasas por numerosas células y, en particular, células endoteliales, fibroblastos, células musculares lisas o, alternativamente, células óseas. FGF2 interactúa con las células por medio de dos clases de receptores, tirosina quinasas receptores de alta afinidad (FGFRs) y receptores del tipo de proteoglicanos de heparan sulfato (HSPG) de baja afinidad situados en la
15 superficie de la célula y en las matrices extracelulares. Por lo tanto, FGF2 y sus receptores representan dianas muy relevantes para las terapias dirigidas a los procesos activadores de la angiogénesis y de regeneración de las células del músculo liso, células óseas y células del folículo piloso.

Además de ello, se sabe que las tirosina quinasas del receptor de la superficie celular transmiten información a través de la membrana plasmática, en particular a través de mecanismos de dimerización de los dominios
20 extracelulares de estos receptores.

Ligandos conocidos, capaces de activar estos mecanismos de dimerización son típicamente compuestos naturales tales como los FGFs, PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), EPO (eritropoyetina), G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), TPO (trombopoyetina), determinadas citoquinas o insulina.

25 B. Seed (*Chemistry and Biology*, noviembre de 1994, 1, 125-129), establece el principio general de que sería posible construir agonistas de receptores de células mediante la dimerización de antagonistas. Sin embargo, no hay ningún ejemplo descrito de una molécula sintética construida de acuerdo con este concepto. Artículos tales como S A. Qureshi (PNAS, 1999, vol. 96, nº 21, 12156-12161), B E. Welm (The Journal of cell biology, 2002, vol. 157, 4, 703-714), K. Koide (J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 398-408) describen compuestos no peptídicos o inductores químicos
30 de la dimerización (CID), actuando estos compuestos sobre los receptores quiméricos y no sobre los receptores naturales. No presentan ningún resultado que demuestre que un CID hace que sea posible activar la vía de señalización de un receptor natural.

En los vertebrados existen 22 miembros en la familia de los FGFs con un peso molecular entre 17 y 34 kDa y que comparten entre el 13% y el 71% de homología. Estos FGFs están altamente conservados, tanto a nivel del gen como al nivel de la secuencia de aminoácidos. (D Ornitz, y N. Fibroblast growth factors. *Genome Biology*, 30005,1-30005,12, 2001). Los FGFs interactúan con las células por medio de tirosina quinasas receptoras de alta afinidad (FGF-R1, -R2, -R3, -R4). La expresión de FGFs sugiere que tienen un papel importante en el desarrollo. Entre la familia FGF, FGF-2 es el FGF que ha sido descrito más ampliamente. Es una proteína de 18 kDa que induce la proliferación, la migración y la producción de proteasas en diversos tipos de células tales como células endoteliales,
40 células del músculo liso, fibroblastos, pericitos, osteoblastos o células de los folículos pilosos. Por lo tanto, los principales sectores terapéuticos en las que está implicado FGF2 incluyen la fisiología neuronal y cardiovascular, la regeneración nerviosa, la nocicepción, la reparación de tejidos, la homeostasis y la reparación ósea.

Por lo tanto, FGF2 y sus receptores representan dianas muy relevantes para las terapias destinadas a inducir procesos de angiogénesis y arteriogenesis (Khurana, R. y Simons, M. Insights from angiogenesis trials using fibroblast growth factor for advanced arteriosclerotic disease. *Trends Cardiovasc Med* 13, 116-22, 2003). Cuando se obstruye un vaso sanguíneo, se observa una fase isquémica que induce una disminución en la circulación arterial en un órgano, conduciendo con ello a una disminución de la concentración de oxígeno en los tejidos dañados. Se ha demostrado *in vitro e in vivo* que varios factores de crecimiento estimulan procesos de angiogénesis y arteriogenesis. FGF2 también induce la neovascularización *in vivo* y también el desarrollo de vasos colaterales
50 después de la ligadura de una arteria en modelos farmacológicos.

Varias evidencias demuestran que FGF2 también está implicado en la diferenciación de angioblastos en células progenitoras epiteliales y, por lo tanto, participa en la revascularización después de la oclusión (Burger, P. E. et al. Fibroblast growth factor receptor-1 is expressed by endothelial progenitor cells. *Blood* 100, 3527-35, 2002). Por lo tanto, las estrategias destinadas a aumentar la respuesta de las células del árbol vascular son estrategias adecuadas para aumentar la revascularización post-isquémica y, en particular, cardíaca o de la arteria coronaria (Freedman, S. B. e Isner, J. M. Therapeutic angiogenesis for ischemic cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol* 33, 379-93, 2001; Freedman, S. B. e Isner, J. M. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 136, 54-71, 2002).

En cuanto al tratamiento de la isquemia cardíaca, uno de los ensayos clínicos más prometedores es un ensayo en el que FGF2 fue secuestrado en microesferas de alginato en presencia de heparina (Laham, R. J. et al. Local perivascular delivery of basic fibroblast growth factor in patients undergoing coronary bypass surgery: results of a phase I randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Circulation* 100, 1865-71, 1999). Después de 90 días, todos los pacientes tratados con FGF2 no mostraron síntoma cardíaco isquémico alguno. En comparación, en el grupo de control, 3 de los 7 pacientes tenían síntomas persistentes a los 90 días, y 2 pacientes recurrieron a la cirugía vascular. Curiosamente, el beneficio de la terapia se mantuvo después de 3 años de seguimiento. Además de ello, se llevaron a cabo tres ensayos clínicos en la inyección de FGF2 en la arteria coronaria en el tratamiento del estrechamiento de las arterias coronarias (Laham, R. J. et al. Intracoronary basic fibroblast growth factor (FGF-2) in patients with severe ischemic heart disease: results of a phase I open-label dose escalation study. *J Am Coll Cardiol* 36, 2132-9, 2000; Simons, M. et al. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Circulation* 105, 788-93, 2002; Unger, E. F. et al. Effects of a single intracoronary injection of basic fibroblast growth factor in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 85, 1414-9, 2000. El resultado de estos tres ensayos demuestra que las infusiones intra-coronarias de FGF2 se toleran bien y mejoran significativamente la condición clínica de los pacientes.

En otro ensayo clínico de fase I, los pacientes con enfermedad arterial periférica que conduce a la claudicación recibieron inyecciones de FGF2 (Lazarous, D. F. et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. *J Am Coll Cardiol* 36, 1239-44, 2000). En este contexto, FGF2 fue bien tolerado en estos pacientes y los datos clínicos sugieren un efecto beneficioso de FGF2, en particular en la mejora de caminar en pacientes con enfermedad periférica, por ejemplo la enfermedad de Buerger o tromboangiitis obliterante, que afecta a las estructuras vasculares distales y que se caracteriza por arteritis distal en las piernas, acompañado por dolor y ulceración.

En otro contexto que requiere una angiogénesis mejorada sólo ha sido claramente demostrada en ratas diabéticas que la vascularización en el páncreas bioartificial era mucho mayor cuando el páncreas se impregnó con microesferas que portan FGF2 (Sakurai, Tomonori; Satake, Akira, Sumi, Shoichiro, Inoue, Kazutomo, Nagata, Natsuki, Tabata, Yasuhiko. The Efficient Prevascularization Induced by Fibroblast Growth Factor 2 With a Collagen-Coated Device Improves the Cell Survival of a Bioartificial Pancreas. *Pancreas*. 28(3):e70-e79, abril de 2004). Por lo tanto, esta revascularización mejora la supervivencia de los páncreas bioartificiales implantados y, en consecuencia, la supervivencia del injerto. Por lo tanto, los FGFs parecen contribuir a la mejora de la supervivencia del injerto pancreático bioartificial implantados en paciente diabéticos y, más en general, parecen contribuir a la mejora de la revascularización del injerto y parecen estar implicados en la supervivencia del injerto.

Además de los efectos inductores de la angiogénesis, FGF2 protege a las células endoteliales frente a inductores de la apoptosis. Ahora se ha descrito claramente que FGF2 es un factor de supervivencia de células endoteliales (Role of Raf in Vascular Protection from Distinct Apoptotic Stimuli: A Alavi, J.D. Hood, R. Frausto, D. G. Stupack, D.A. Cheresch: *Science* 4 de julio de 2003: Vol. 301. nº 5629, págs. 94-96). El síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) se caracteriza por problemas cardiovasculares y neuropsiquiátricos. En el contexto de los problemas cardiovasculares, los pacientes presentan una lesión vascular considerable y, en particular, un alto nivel de inducción de la apoptosis de células endoteliales. Recientemente, Hamacher et al. han demostrado que los fluidos de lavado broncoalveolares de pacientes que padecen ARDS exhiben una actividad pro-apoptótica contra las células endoteliales microvasculares de pulmón (Tumor necrosis factor-alpha and angiostatin are mediators of endothelial cytotoxicity in bronchoalveolar lavages of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de sep. de 2002;166(5):651-6: Hamacher J, Lucas R, Lijnen HR, Buschke S, Dunant Y, Wendel A, Grau GE, Suter PM, Ricou B.).

La pre-eclampsia es una afección patológica de la placenta que está asociada con una deficiencia en la vascularización (Sherer, D. M. y Abulafia, O. Angiogenesis during implantation, and placental and early embryonic development. *Placenta* 22, 1-13, 2001). Se cree que estas deficiencias en la vascularización son debidas a una deficiencia en la angiogénesis y para dar lugar a interrupciones al nivel de la placenta que pueden resultar en la muerte del feto.

La curación es un proceso de regeneración de tejidos que no requiere tratamiento en la mayoría de los casos. Sin embargo, pueden aparecer complicaciones tales como infecciones o la aparición de una cicatriz queloide, que es una cicatriz patológica caracterizada por un pliegue de consistencia fibrosa, o por retracciones de la piel que resultan en una pérdida de elasticidad de la piel. La fase de curación tiene lugar en 5 etapas: la primera fase es la fase inflamatoria, que es el punto de partida para la reparación de los tejidos. Esta reacción inflamatoria provoca la vasodilatación y aumenta la permeabilidad de la lesión. La segunda fase es la fase de la angiogénesis, que permite la provisión de nutrientes y oxígeno, esencial para las células. La tercera fase es la fase de migración: el tejido de renovación (y, por lo tanto, de granulación) se pone en su lugar: este es el comienzo de la producción de la cicatriz. Todas las células del tejido conjuntivo migran al centro de la lesión, en particular, los fibroblastos y los queratinocitos. La cuarta fase es la fase de proliferación, que consiste en una proliferación masiva de las células del tejido conjuntivo, y de fibras asociadas con el desarrollo de los vasos sanguíneos. La fase final es la fase de maduración, que es la fase más larga: dura de 18 a 24 días. El número de fibroblastos disminuirá entonces, al igual que lo hará el número de vasos sanguíneos, con el fin de dar lugar al término de la curación. En el caso de pacientes diabéticos, la curación es un proceso lento y difícil que los expone a heridas crónicas que son extremadamente difíciles de curar, con frecuencia se vuelve complicada por fenómenos infecciosos que pueden conducir en segundo lugar a amputaciones. En virtud de sus actividades pleiotrópicas, los FGFs participan en la reparación de tejidos, en particular, mediante la activación de los queratinocitos y los fibroblastos y participando en el fenómeno de la angiogénesis. Por lo tanto, los FGFs parecen jugar un papel en la mejora de la curación en pacientes sanos o diabéticos, tanto desde el punto de vista de la rapidez de curación como desde el punto de vista de la calidad de la cicatriz. También se ha descrito claramente que los niveles de factores de crecimiento implicados en los fenómenos de curación, y en FGFs particulares, disminuyen en gran manera con la edad. Por lo tanto, en pacientes de edad avanzada, las deficiencias y los retrasos en la cicatrización están relacionados con deficiencias en los FGFs en la piel.

El glutamato es un supuesto transmisor de neuronas del ganglio dorsal y la bradiquinina es una molécula producida durante la inflamación que puede activar y sensibilizar a las fibras nociceptivas. En este contexto, FGF2 podría modular el dolor inflamatorio, incluso a pesar de no se ha demostrado efecto regulador de FGF2 alguno en fibras nociceptivas *in vivo*. Sin embargo, se ha demostrado que FGF2 bloquea completamente la liberación de glutamato estimulada por bradiquinina *in vitro* (Rydh-Rinder et al. (2001) Regul Pept 102: 69-79). Por lo tanto, los FGFs podrían desempeñar un papel en la nocicepción y el dolor crónico.

La neuropatía periférica es un ataque axonal o desmielinizante en el nervio motor y/o el nervio periférico sensorial que conduce a la desensibilización de las extremidades distales. Una de las consecuencias de la lesión del nervio puede ser una úlcera perforante, que es de temer en particular cuando existe un considerable daño a la sensibilidad profunda, ya que, en este caso, el peso del cuerpo tiene una tendencia a ser llevado siempre por los mismos puntos de soporte. Una de las principales complicaciones secundarias de la diabetes es el desarrollo de la neuropatía periférica crónica. En este contexto, se ha demostrado que FGF2 induce la regeneración axonal que podría ser una terapia de elección en el tratamiento de lesión en los nervios periféricos y, por tanto, en la neuropatía periférica (Basic fibroblast growth factor isoforms promote axonal elongation and branching of adult sensory neurons in vitro. Klimaschewski L, Nindl W, Feurle J, Kavakebi P, Kostron H. Neuroscience. 2004;126(2):347-53).

Se ha propuesto que el sistema de FGF es un sistema esencial de la regeneración muscular, y de la supervivencia y la proliferación de mioblastos (Neuhaus, P. et al. Reduced mobility of fibroblast growth factor (FGF)-deficient myoblasts might contribute to dystrophic changes in the musculature of FGF2/FGF6/mdx triple-mutant mice. Mol Cell Biol 23, 6037-48, 2003). FGF2 podría explotarse con el fin de fomentar la regeneración muscular, en particular en el caso de sarcopenia, de pérdida de la funcionalidad del músculo liso en los esfínteres, y también para la supervivencia y la progresión de mioblastos trasplantados y, en particular, en la distrofia muscular de Duchenne. También pareció que los factores de crecimiento tales como VEGF o FGF2 mejoraban la perfusión del miocardio después de isquemia (Hendel, R. C. et al. Effect of intracoronary recombinant human vascular endothelial growth factor on myocardial perfusion: evidence for a dose-dependent effect. Circulation 101, 118-21, 2000). Además, la red vascular es esencial para el desarrollo y la conservación del tejido. Al fomentar el suministro de nutrientes, oxígeno y células, los vasos sanguíneos ayudan a mantener la integridad funcional y estructural de los tejidos. En este contexto, la angiogénesis y la vasculogénesis hacen posible conservar y perfundir tejidos después de la isquemia. Factores de crecimiento angiogénicos tales como FGF2, por lo tanto, fomentan la revascularización para la regeneración de tejido. Por lo tanto, FGF2, actuando directamente sobre las células del músculo esquelético y en la angiogénesis, tendría un efecto sobre la regeneración de músculos distróficos o normales (Fibbi, G., D'Alessio, S., Pucci, M., Cerletti, M. y Del Rosso, M. Growth factor-dependent proliferation and invasion of muscle satellite cells require the cell-associated fibrinolytic system. Biol Chem 383, 127-36, 2002).

Entre los principales factores de crecimiento, se ha establecido ahora claramente que la administración sistémica de FGF2 facilita la reparación del hueso después de la fractura (Acceleration of fracture healing in nonhuman primates by fibroblast growth factor-2. Kawaguchi

5 H, Nakamura K, Tabata Y, Ikada Y, Aoyama I, Anzai J, Nakamura T, Hiyama Y, Tamura M. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Feb;86(2), 875-880). La aplicación local de FGF2 en matrices de gelatina acelera la reparación ósea en primates, sugiriendo la utilidad clínica de FGF2 en el tratamiento de fracturas.

10 El exceso de regulación endógena de FGF7 (o KGF) y de FGF18 parece ser un mecanismo importante para fomentar la proliferación, la migración y la protección de los folículos pilosos en casos patológicos o después del tratamiento con un agente citotóxico (Comprehensive Analysis of FGF and FGFR Expression in Skin: FGF18 Is Highly Expressed in Hair Follicles and Capable of Inducing Anagen from Telogen Stage Hair Follicles. Mitsuko Kawano, Akiko Komi-Kuramochi, Masahiro Asada, Masashi Suzuki, Junko Oki, Ju Jiang y Toru Imamura).

La solicitante ha encontrado ahora nuevas moléculas sintéticas capaces de inducir la dimerización del receptor FGF y que pueden ser de utilidad en numerosos mecanismos en los que están implicados FGFRs tales como la angiogénesis, o regeneración de las células del músculo liso, hueso o folículo piloso.

15 El objetivo de la invención es proponer nuevos compuestos agonistas del receptor de FGF con una estructura dimérica.
Estos compuestos llevan a cabo la dimerización de receptores de FGF, lo que provoca su activación y, al final, la activación celular.

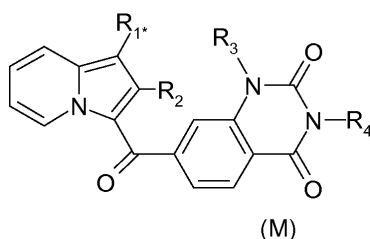
20 Un objeto de la presente invención son compuestos agonistas de los receptores de FGF que corresponden a la fórmula general:



en la que M_1 y M_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno, independientemente uno de otro, una unidad de monómero M y L representa un grupo enlazador que enlaza M_1 y M_2 covalentemente.

25 Los agonistas de la fórmula M_1-LM_2 de acuerdo con la invención comprenden dos unidades de monómeros de fórmula general M, denominadas M_1 y M_2 , que pueden ser idénticas o diferentes, elegidos como que cada una tiene una actividad antagonista del FGFR.

Un objeto de la presente invención son compuestos agonistas de los receptores de FGF como se define anteriormente, caracterizados porque dicha unidad de monómero corresponde a la fórmula M general que sigue:



30 en que,
* indica el sitio de enlace entre la unidad de monómero M y el enlazador L,

- R_1 representa
un grupo -NHCOPh, estando dicho fenilo sustituido con un átomo de oxígeno, de manera que el átomo de oxígeno es el sitio de enlace entre la unidad de monómero y el enlazador L;
35 este grupo se puede designar -NHCOPhO*,

o
un grupo arilo, en particular fenilo, o un grupo heteroarilo, estando dicho grupo sustituido con un grupo elegido entre un átomo de oxígeno divalente de modo que el átomo de oxígeno es el sitio de enlace entre la unidad de monómero M y el enlazador L, o un grupo amida -CONH*, de manera que el átomo de nitrógeno es el sitio de unión entre la unidad de monómero y el enlazador L,
40

- R_2 representa un grupo alquilo, ventajosamente un grupo metilo,

- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico,
 - R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o -alquil-COOR₅, representando R₅ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
- 5 en forma de una base o de sal por adición con un ácido o con una base.

L representa un grupo enlazador que enlaza M₁ y M₂ covalentemente de tal manera que la distancia entre las dos unidades de monómero M₁ y M₂ permite la dimerización de dos receptores de FGF. Dicho grupo enlazador comprende de 2 a 20 enlaces. Dicho grupo enlazador L comprende más particularmente de 11 a 20 enlaces. El término "enlaces" pretende dar a entender sólo los enlaces entre átomos que hacen posible la conexión de las unidades de monómero M₁ y M₂.

10

El grupo enlazador L se caracteriza por una flexibilidad que permite que cada una de las unidades de monómero del compuesto de fórmula M₁-LM₂ establezca contacto con los sitios de unión extracelulares de los receptores de FGFR de la transmembrana.

L se une, en primer lugar, a una unidad de monómero de fórmula M₁ por un átomo colocado en el sustituyente R₁ y unido, en segundo lugar, a la otra unidad de monómero de fórmula M₂ por un átomo colocado en el sustituyente R₁, siendo M₁ y M₂ idénticos o diferentes.

15

El objeto de la presente invención son más particularmente compuestos como se definieron anteriormente, caracterizados porque L conecta las 2 unidades de monómero M₁ y M₂ a través del radical R₁.

Los átomos de conexión que se encuentran en el sustituyente R₁ de la unidad de monómero de fórmula M pueden ser representados por átomos de oxígeno o de nitrógeno.

20

Las uniones entre L y las unidades de monómero pueden ser representadas por enlaces C-O o C-N.

Los grupos enlazadores L adecuado para la invención se pueden elegir entre estructuras de las fórmulas (A) a (E) tal como se define más adelante.

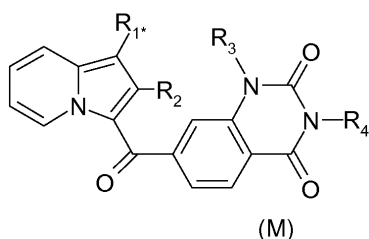
Estos compuestos de fórmula M₁-LM₂ pueden existir en forma de bases o en forma salificada con ácidos o bases, en particular ácidos o bases farmacéuticamente aceptables particulares. Sales por adición de este tipo son parte de la invención. Se puede hacer mención, en particular, a sales de D,L-lisina o sales de sodio.

25

En el contexto de la presente invención, y a menos que se indique lo contrario en el texto:

- el término alquilo pretende dar a entender: un grupo alifático a base de hidrocarburos, lineal o ramificado que comprende de 1 a 4 átomos de carbono; a modo de ejemplo, se puede hacer mención a grupos metilo, etilo, propilo y pentilo;
 - el término heterocicloalquilo pretende dar a entender: un grupo alquilo cíclico que comprende de 3 a 8 miembros, que comprende entre 3 y 6 átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo 1 ó 2 heteroátomos tales como nitrógeno y/u oxígeno, estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo. A modo de ejemplo se puede hacer mención a los grupos piperazinilo, pirrolidinilo y piperidinilo;
 - el término halógeno pretende dar a entender: un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo;
 - el término haloalquilo pretende dar a entender: una cadena de alquilo en la que todos o algunos de los átomos de hidrógeno están reemplazados con átomos de halógeno, tales como átomos de flúor;
 - el término arilo pretende dar a entender: un grupo aromático cíclico que comprende entre 5 y 10 átomos de carbono, por ejemplo un grupo fenilo; y
 - el término heteroarilo pretende dar a entender: un grupo aromático cíclico que comprende entre 3 y 10 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, por ejemplo entre 1 y 4 heteroátomos tales como nitrógeno u oxígeno, comprendiendo este grupo uno o más, preferiblemente 1 o 2 anillos. Los heteroarilos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo o un átomo de oxígeno. A modo de ejemplo, se puede hacer mención a los grupos tienilo, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo.
- 30
- 35
- 40
- 45

El objeto de un subgrupo de acuerdo con la presente invención es más particularmente compuestos agonistas de los receptores de FGF tal como se definen anteriormente, caracterizado porque dicha unidad de monómero corresponde a la fórmula M general que sigue:



en que,

* indica el sitio de enlace entre la unidad de monómero M y el enlazador L,

- **R₁** representa
 - un grupo -NHCOPh, estando dicho fenilo sustituido con un átomo de oxígeno, de manera que el átomo de oxígeno es el sitio de enlace entre el monómero y el enlazador L; este grupo se puede designar -NHCOPhO*,
 - un grupo fenilo, estando dicho grupo sustituido con un grupo elegido entre un átomo de oxígeno divalente, de manera que el átomo de oxígeno es el sitio de enlace entre la unidad de monómero M y el enlazador L, o un grupo amida -CONH*-, de manera que el átomo de nitrógeno es el sitio de unión entre la unidad de monómero y el enlazador L,
- **R₂** representa un grupo metilo,
- **R₃** representa un átomo de hidrógeno,
- **R₄** representa un grupo alquil-COOR₅, representando R₅ un átomo de hidrógeno, en forma de una base o de sal por adición con un ácido o una base.

El objeto de otro subgrupo de acuerdo con la invención es particularmente compuestos tal como se define anteriormente, que comprenden la unidad de monómero de fórmula M en la que:

- R₁ representa un grupo -NHCO-PhO*, -Ph-O* o Ph-CONH*, en forma de una base o de una sal por adición con un ácido o con una base.

El objeto de otro subgrupo de acuerdo con la invención es particularmente compuestos tal como se define anteriormente, que comprenden la unidad de monómero de fórmula M en la que:

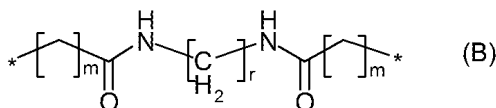
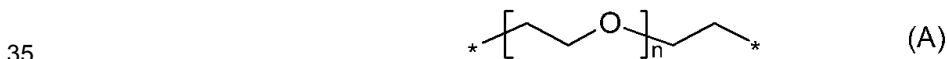
- R₁ representa un grupo -NHCO-PhO*, -Ph-O* o Ph-CONH*,
- R₂ representa un grupo metilo,
- en forma de una base o de sal por adición con un ácido o con una base.

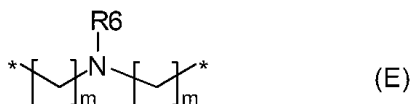
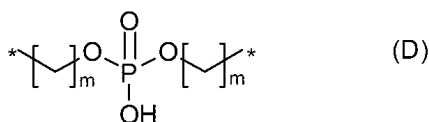
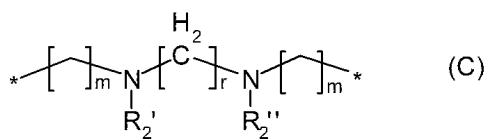
El objeto de otro subgrupo de acuerdo con la invención es particularmente compuestos tal como se define anteriormente, que comprenden la unidad de monómero de fórmula M en la que:

- R₃ representa un átomo de hidrógeno,
- R₄ representa un grupo alquilo-COOR₅, representando R₅ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, en particular un átomo de hidrógeno,
- en forma de una base o de una sal por adición con un ácido o una base.

El objeto de otro subgrupo de acuerdo con la invención es más particularmente compuestos de fórmula M₁-LM₂ tal como se define anteriormente, siendo M₁ idéntico a M₂.

Los grupos enlazadores L pueden elegirse de los radicales que tienen las siguientes fórmulas:





en las que

5 * indica el átomo de conexión de L con la unidad de monómero M en el sustituyente R₁,

n representa un número entero de 0 a 5,

m representa un número entero de 1 a 5,

r representa un número entero de 1 a 6,

10 **R₂'** y **R₂''**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un radical alquilo lineal que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y que puede estar enlazado opcionalmente para formar un anillo,

R₆ representa un grupo alquilo (C₁-C₄), preferiblemente un grupo -alquilo(C₁-C₂), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

15 - un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con un grupo elegido entre un grupo hidroxilo, amina o NR₆'R₆'', eligiéndose **R₆'** y **R₆''**, que pueden ser idénticos o diferentes, de un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₄) lineal, ramificado o cíclico,

- un grupo heterocicloalquilo que comprende al menos un heteroátomo elegido de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado,

- un grupo NR₆'R₆'', eligiéndose **R₆'** y **R₆''**, que pueden ser idénticos o diferentes, entre un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₄) lineal, ramificado o cíclico,

20 - un grupo O-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, en forma de una base o de una sal por adición con un ácido.

El objeto de otro subgrupo de acuerdo con la invención es los grupos enlazadores L que tienen las fórmulas anteriores, en los que:

* indica el átomo de conexión de L con la unidad de monómero M en el sustituyente R₁,

25 n representa 2 ó 3,

m representa 1, 2, 3 ó 5,

r representa 2, 4 ó 6,

R₂' y **R₂''**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un radical alquilo lineal que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y que puede estar enlazado opcionalmente para formar un anillo,

30 **R₆** representa un grupo -alquilo (C₁-C₄), preferiblemente un grupo -alquilo (C₁-C₂), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de:

- un grupo arilo o piridina opcionalmente sustituido con un grupo NR₆'R₆'', representando **R₆'** y **R₆''**, que pueden ser idénticos o diferentes, un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal,

- un grupo heterocicloalquilo que comprende al menos un heteroátomo elegido de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado,
 - un grupo NR₆'R₆", representando R₆' y R₆", que pueden ser idénticos o diferentes, un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal,

5 - un grupo O-alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, en forma de una base o de una sal por adición con un ácido.

El objeto de otro subgrupo de acuerdo con la invención es particularmente compuestos como se definieron anteriormente, de manera que el grupo enlazador L es el radical A, en forma de una base o de una sal por adición con un ácido o una base.

10 El objeto de otro subgrupo de acuerdo con la invención es particularmente compuestos como se definieron anteriormente, de manera que el grupo enlazador L es el radical B, en forma de una base o de sal por adición con un ácido o una base.

15 El objeto de otro subgrupo de acuerdo con la invención es particularmente compuestos como se definieron anteriormente, de manera que el grupo enlazador L es el radical C, en forma de una base o de sal por adición con un ácido o una base.

El objeto de otro subgrupo de acuerdo con la invención es particularmente compuestos como se definieron anteriormente, de manera que el grupo enlazador L es el radical D, en forma de una base o de sal por adición con un ácido o una base.

20 El objeto de otro subgrupo de acuerdo con la invención es particularmente compuestos como se definieron anteriormente, de manera que el grupo enlazador L es el radical E, en forma de una base o de sal por adición con un ácido o una base.

Los subgrupos definidos anteriormente, tomados por separado o en combinación, también forman parte de la invención.

Entre los compuestos de la invención, se puede hacer mención, en particular, a los siguientes compuestos:

25 - Compuesto 1: ácido 2,2'-{oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]}diacético;

- Compuesto 2: ácido 2,2'-{oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxibenceno-3,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]}diacético;

30 - Compuesto 3: ácido 2,2'-{etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]}diacético;

- Compuesto 4: ácido 2,2'-{hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]}diacético;

- Compuesto 5: ácido 2,2'-{butano-1,4-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]}diacético;

35 - Compuesto 6: ácido 2,2'-{hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-3,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]}diacético;

- Compuesto 7: ácido 2,2'-{butano-1,4-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-3,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]}diacético;

40 - Compuesto 8: ácido 2,2'-{[2-(2-hidroxietoxi)etil]imino}bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2H)-diil)]}diacético;

- Compuesto 9: ácido 2,2'-{(etilimino)bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]}diacético;
- Compuesto 10: ácido 2,2'-{[2-(morfolin-4-il)etil]imino}bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]diacético;
- 5 - Compuesto 11: ácido 2,2'-{[2-(4-metil-piperazin-1-il)etil]imino}bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]diacético;
- Compuesto 12: ácido 2,2'- {[piridin-4-ilmetil]imino}bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]diacético;
- 10 - Compuesto 13: ácido 2,2'-{[4-(dimetilamino)encil]imino}bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]diacético;
- Compuesto 14: ácido 2,2'-{[2-(dietilamino)etil]imino}bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]diacético;
- Compuesto 15: ácido 2,2'-{piperazina-1,4-diilbis[propano-3,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]}diacético;
- 15 - Compuesto 16: ácido [7-({1-[4-({9-[4-(3-{{3-(carboximetil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolín-7(2*H*)-il]carbonil)-2-metilindolizín-1-il]fenil}-4-hidroxi-4-oxido-9-oxo-3,5-dioxa-8-aza-4λ⁵-fosfanon-1-il]carbamoil)fenil]-2-metilindolizín-3-il]carbonil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolín-3 (2*H*)]acético;
- Compuesto 17: ácido 2,2'-{etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diilcarbamoilbenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]}diacético;
- 20 - Compuesto 18: ácido 2,2'-{etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diilcarbamoilbenceno-3,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]}diacético;
- Compuesto 19: ácido [7-({1-[3-({9-[3-(3-{{3-(carboximetil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolín-7(2*H*)-il]carbonil)-2-metilindolizín-1-il]fenil}-4-hidroxi-4-oxido-9-oxo-3,5-dioxa-8-aza-4λ⁵-fosfanon-1-il]carbamoil)fenil]-2-metilindolizín-3-il]carbonil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolín-3 (2*H*)]acético;
- 25 - Compuesto 20: ácido 2,2'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-3,1-diilcarbonilimino(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]}diacético.

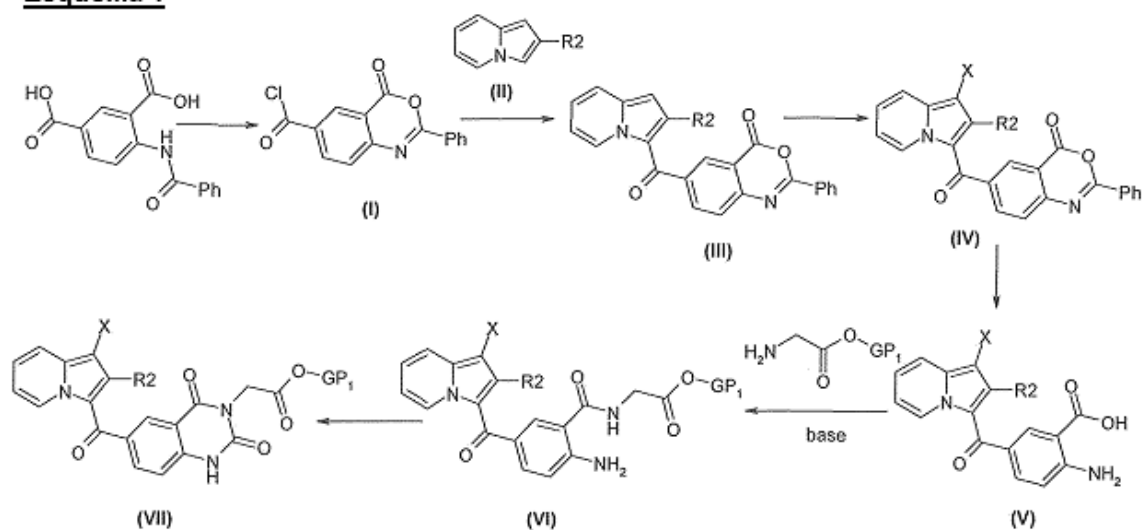
Cabe señalar que los compuestos anteriores se nombraron utilizando la nomenclatura IUPAC por medio de la ACDLABS 10.0 ACD/name (Advanced Chemistry Development) o software AutoNom (Beilstein Informations system).

- 30 En lo que sigue, la expresión "grupo protector (PG)" pretende dar a entender 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. Ejemplos de grupos protectores y también métodos de protección y de desprotección se dan en «Protective Groups in Organic Synthesis», Green *et al.*, 4ª edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

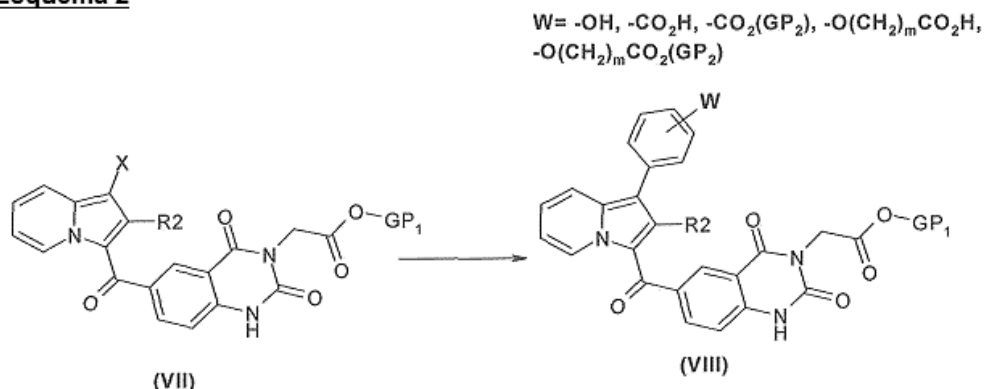
- 35 En lo que sigue, la expresión "grupo lábil (LG)" se pretende dar a entender un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con la salida de un par de electrones. Por lo tanto, este grupo puede ser fácilmente reemplazado por otro grupo en una reacción de sustitución, por ejemplo. Tales grupos lábiles son, por ejemplo, halógenos o un grupo hidroxilo activado, tal como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo, etc. Ejemplos de grupos lábiles y también las referencias para su preparación se dan en «Chemistry Advanced Organic», J. March, 5ª edición, Wiley Interscience, págs. 310-316.

- 40 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento que sigue.

Preparación de las unidades de monómeros

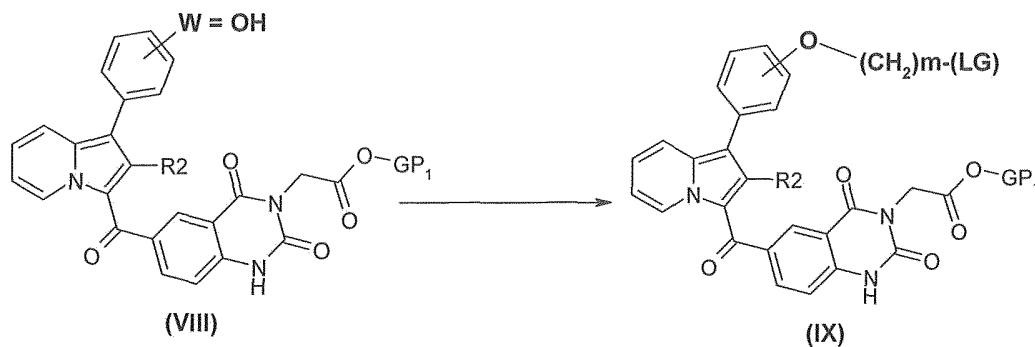
Esquema 1

El **Esquema 1** ilustra la síntesis de las unidades de monómeros de fórmula **(VII)**. El cloruro de ácido de fórmula **(I)** se obtiene a partir de ácido 4-[(fenilcarbonyl)amino]benzeno-1,3-dicarboxílico [CAS 121732-46-5; C. K. Lee e Y. M. Ahn, *Journal of Organic Chemistry*, 1989, 54(15), 3744-7] mediante tratamiento con cloruro de tionilo en un disolvente inerte tal como 1,2-diclorometano, por calentamiento a reflujo. La indolizina de fórmula **(II)**, con R_2 tal como se define previamente, reacciona con el cloruro de ácido de fórmula **(I)** en un disolvente inerte, tal como DCM o THF, opcionalmente en presencia de una base débil, tal como trietilamina, de 0°C a la temperatura ambiente, para dar el compuesto de fórmula **(III)**. La introducción regioselectiva de un átomo de halógeno (designado X) en la posición 1 de la indolizina de fórmula **(III)** se lleva a cabo a través de una reacción de sustitución electrófila aromática con reaccionantes tales como, por ejemplo, yodo, NIS, NBS o bromo, opcionalmente en presencia de una base débil tal como NaHCO_3 en un disolvente inerte tal como MeOH anhidro o acuoso, dioxano o DCM, a temperatura ambiente, para dar el derivado halogenado de fórmula **(IV)**. La hidrólisis del compuesto de fórmula **(IV)** en un medio acuoso de carácter básico con, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, opcionalmente en presencia de un co-disolvente tal como NMP, y mediante calentamiento a reflujo, da el ácido antranílico de fórmula **(V)**. El ácido carboxílico de fórmula **(V)** puede ser activado utilizando un reactivo tal como BOP o PyBOP, en presencia de una base débil tal como, por ejemplo, trietilamina desde 0°C hasta la temperatura ambiente en un disolvente inerte tal como DMF o THF, después se hace reaccionar con glicina protegida en forma de éster con un grupo PG_1 elegido de un grupo alquilo tal como un grupo metilo o un grupo *terc.*-butilo y un grupo bencilo, para dar el compuesto de fórmula **(VI)**. La reacción de cloroformiato de etilo con el compuesto de fórmula **(VI)** en presencia de una base débil tal como trietilamina, da un compuesto intermedio de carbamato que, después de la adición de una base tal como DBU o DABCO, da la quinazolindiona de fórmula **(VII)**.

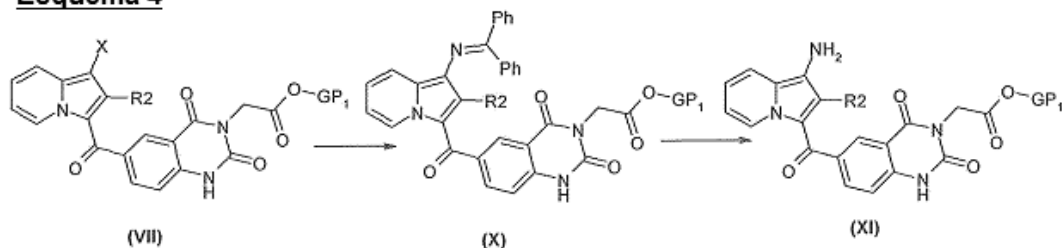
Esquema 2

El derivado halogenado de fórmula (VII) se puede utilizar en una reacción de acoplamiento organometálico catalizada con paladio utilizando, por ejemplo, PdCl₂(dppf), ya sea con ácidos aril-borónicos o ésteres en presencia de una base débil tal como, por ejemplo, fosfato de potasio en un disolvente inerte tal como DMF, mientras se calienta a 60-120°C, para dar el compuesto de fórmula (VIII) que comprende un grupo W que representa un grupo hidroxilo o bien un grupo carboxi opcionalmente protegido, siendo PG₂ un alquilo grupo elegido de un grupo *terc.*-butilo y un grupo bencilo, o un grupo opcionalmente protegido -O(CH₂)_m-carboxi con m y PG₂ según se define anteriormente.

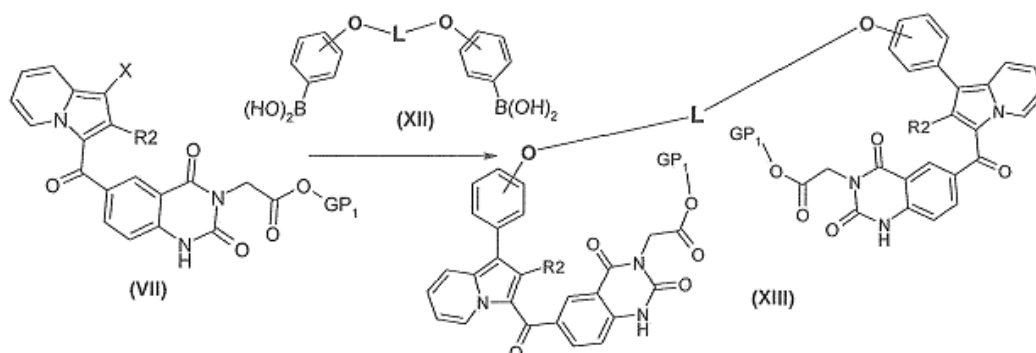
Cuando el compuesto de fórmula (VIII) comprende un grupo carboxi protegido con PG₂, se trata, ya sea en un medio ácido con, por ejemplo, TFA en condiciones secas a temperatura ambiente, o por hidrogenólisis en presencia de Pd/C de manera que preserve el grupo GP₁, para dar el ácido carboxílico de fórmula (VIII).

Esquema 3

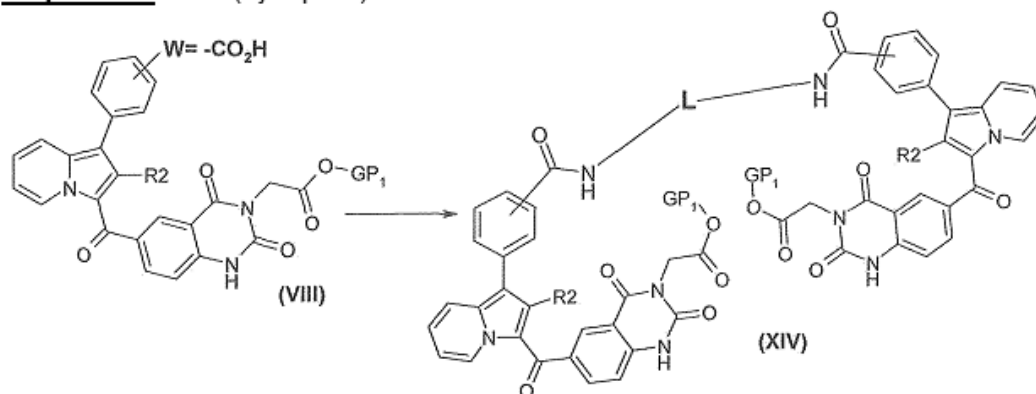
El compuesto de fórmula (VIII) cuando W es un grupo hidroxilo, puede reaccionar con un electrófilo de fórmula (LG)-(CH₂)_m-(LG'), con m definido previamente y también LG y LG', que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo activado tal como un grupo mesilo, tosilo, triflato o acetilo, después de la desprotonación con una base tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, en un disolvente inerte tal como DMF o THF, a temperatura ambiente, para dar el compuesto de fórmula (IX).

Esquema 4

El compuesto halogenado de fórmula (VII) se puede utilizar en una reacción de acoplamiento con benzofenonaimina. Este acoplamiento es catalizado con paladio utilizando, por ejemplo, Pd(OAc)₂, opcionalmente en presencia de un ligando tal como, por ejemplo, Xantphos, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, al tiempo que se calienta a 60-120°C, para dar la imina de fórmula (X) que, después del tratamiento en un medio ácido con, por ejemplo, ácido clorhídrico, da la amina de fórmula (XI) a temperatura ambiente.

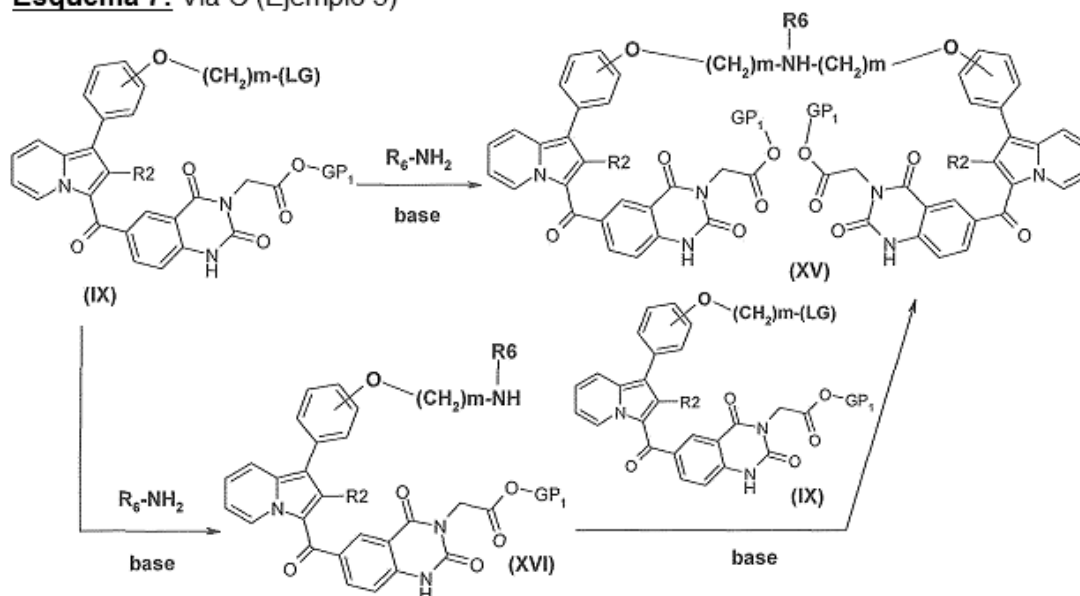
Preparación de los dímeros**Esquema 5: Vía A (Ejemplo 1)**

El derivado halogenado de fórmula (VII) se puede utilizar en una reacción de acoplamiento catalizada con paladio organometálico utilizando, por ejemplo, PdCl₂(dppf) con ácidos aril-borónicos de fórmula (XII) cuando L representa el enlazador A tal como se describe en la solicitud WO2007080325, en presencia de una base débil tal como, por ejemplo, fosfato de potasio en un disolvente tal como DMF, mientras se calienta a 60-120°C, para dar el compuesto de fórmula (XIII). La saponificación de los ésteres de fórmula (XIII) da los compuestos de la invención.

Esquema 6: Vía B (Ejemplo 2)

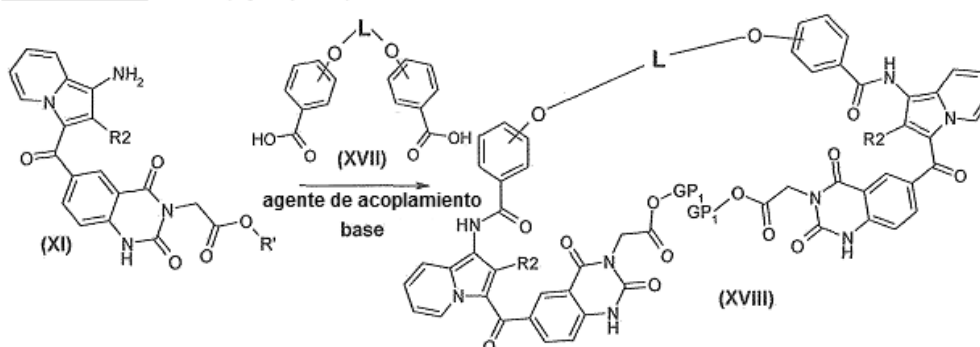
- 5 Cuando el compuesto de fórmula (VIII) tiene un grupo carboxi W desprotegido, éste puede ser acoplado a una diamina de fórmula $H_2N-L-NH_2$ después de la activación con, por ejemplo, BOP o PyBOP en presencia de una base débil tal como trietilamina en un disolvente tal como THF o DMF, a una temperatura que varía de $0^\circ C$ a la temperatura ambiente, para dar los dímeros de fórmula (XIV). La saponificación de los ésteres de fórmula (XIV) proporciona los compuestos de la invención. El mismo tipo de reacción se puede aplicar a los compuestos de fórmula (VIII) cuando $W = -O(CH_2)_mCO_2H$.

Esquema 7: Vía C (Ejemplo 3)



- 10 El compuesto de fórmula (IX) se puede utilizar en una reacción de sustitución nucleófila con una amina primaria R_6-NH_2 en presencia de una base débil tal como carbonato potásico, a temperatura ambiente, para dar el dímero de fórmula (XV) o bien la amina secundaria de fórmula (XVI) cuando la amina R_6-NH_2 está presente en gran exceso. La amina aislada (XVI) puede reaccionar con una cantidad estequiométrica del compuesto de fórmula (IX) en presencia de una base débil tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, a temperatura ambiente, para dar el dímero de fórmula (XV). La saponificación de los ésteres de fórmula (XV) da los compuestos de la invención.

Esquema 8: Vía D (Ejemplo 5)



- 15 La amina de fórmula (XI) se puede acoplar a un ácido dicarboxílico de fórmula (XVII) activado con, por ejemplo, BOP o PyBOP en presencia de una base débil tal como trietilamina, en un disolvente tal como THF o DMF, a una temperatura que oscila entre $0^\circ C$ y la temperatura ambiente, para dar los dímeros de fórmula (XVIII). La saponificación de los ésteres de fórmula (XVIII) proporciona los compuestos de la invención.

En los esquemas anteriores, los compuestos de partida y los reaccionantes, cuando no se describe el método para su preparación, están disponibles comercialmente o están descritos en la bibliografía, o bien se pueden preparar de acuerdo con métodos que se describen en la misma o que son conocidos para los expertos en la técnica.

De acuerdo con otro de sus aspectos, un objeto de la invención es también los compuestos de fórmulas (II) a (XVIII) definidos anteriormente. Estos compuestos son de uso como compuestos intermedios de síntesis para los compuestos de fórmula (I).

Los siguientes ejemplos describen la preparación de determinados compuestos de acuerdo con la invención. Estos ejemplos no son limitativos y meramente ilustran la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados se refieren a los dados en la tabla que figura en adelante en esta memoria, que muestra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos de acuerdo con la invención.

Se utilizan las siguientes abreviaturas y fórmulas moleculares:

EtAOc = acetato de etilo
 BOP = tetrafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
 DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
 DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina
 DCM = diclorometano
 DMF = *N,N*-dimetilformamida
 EtOH = etanol
 h = hora(s)
 KHSO₄ = hidrógeno-sulfato de potasio
 LCMS = cromatografía líquida de espectroscopia de masas
 MeOH = metanol
 MeTHF = 2-metiltetrahidrofurano
 min = minuto(s)
 mL = mililitro(s)
 (m)mol = (mili)mol(es)
 NaHCO₃ = hidrógeno-carbonato de sodio
 NBS = *N*-bromosuccinimida
 NIS = *N*-yodosuccinimida
 NMP = *N*-metil-2-pirrolidona
 Pd(PPh₃)₄ = tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
 PdCl₂(dppf) = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio(II)
 ppm = partes por millón
 PyBop = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrispirrolidinofosfonio
 RMN = resonancia magnética nuclear
 HBTU = hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 Xantphos = 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

En lo que sigue:

- los espectros de resonancia magnética de protón (¹H RMN), tal como se describen a continuación, se registran a 400 MHz o 500 MHz en DMSO-d₆, utilizando el pico DMSO-d₆ como referencia. Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm). Las señales observadas se expresan de la siguiente manera: s = singlete; d = doblete; t = triplete; m = pico sin resolver o br. s. = singlete ancho.

Ejemplo 1: Sal lisina de ácido 2,2'-{oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2*H*)-diil)]}diacético (compuesto N^o1).

Etapa 1.1 **Cloruro de (2*E*)-2-[(*E*)-(4-metilideno-6-oxo-2-fenil-4*H*-1,3-oxazin-5(6*H*))iliden]metil]but-2-enoilo**

Cloruro de tionilo (16,9 mL, 231 mmol) y 0,5 mL de DMF se añadieron a una suspensión de ácido 4-[(fenilcarbonil)amino]benceno-1,3-dicarboxílico [CAS 121732-46-5; C. K. Lee e Y. M. Ahn, *Journal of Organic*

Chemistry, 1989, 54(15), 3744-7] (24,7 g, 92,61 mmol) en 310 mL de 1,2-dicloroetano. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 h y después se concentra a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en tolueno y después se concentra a sequedad (3 veces). El sólido blanco se recoge en diisopropiléter, se filtra y se seca en vacío para dar

5 $^1\text{H RMN}$ [(CD₃)₂SO, 250 MHz]: δ ppm 13,13 (br s., 1 H) 8,63 (d, 1 H) 8,41 (dd, 1 H) 8,21-8,29 (m, 2 H) 7,82 (d, 1 H) 7,58-7,77 (m, 3 H)

Etapa 1.2 **(5E)-4-metilideno-5-[(2E)-2-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]but-2-en-1-iliden)-2-fenil-4,5-dihidro-6H-1,3-oxazin-6-ona**

10 Una disolución de 2-metilindolizina (11,5 g, 87,7 mmol) en 35 mL de THF se añade gota a gota a una suspensión de cloruro de (2E)-2-[(E)-(4-metilideno-6-oxo-2-fenil-(6-oxazin-4H-1,3-oxazin-5(6H)ilideno)metil]but-2-enilo (25 g; 87,7 mmol) en 140 mL de THF a 0°C bajo nitrógeno. Después de 18 h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye en acetato de etilo, y la disolución se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se purifica por

15 [M + H]⁺ = 381

Etapa 1.3 **(5E)-5-[(2E)-2-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]but-2-en-1-iliden)-4-metilideno-2-fenil-4,5-dihidro-6H-1,3-oxazin-6-ona**

20 *N*-bromosuccinimida (10,64 g, 59,8 mmol) se añade en porciones a una disolución de (5E)-4-metilideno-5-[(2E)-2-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]but-2-en-1-iliden)-2-fenil-4,5-dihidro-6H-1,3-oxazin-6-ona (22,8 g; 59,8 mmol) en 350 mL de DCM y 105 mL de NMP. Después de 10 min de agitación a temperatura ambiente, el precipitado amarillo formado se separa por filtración, se lava con DCM y se seca en vacío para dar 23,2 g (85%) del polvo de color amarillo.

[M + H]⁺ = 460

Etapa 1.4 **Ácido 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico**

25 La (5E)-5-[(2E)-2-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]but-2-en-1-iliden)-4-metilideno-2-fenil-4,5-dihidro-6H-1,3-oxazin-6-ona (18,6 g; 40,4 mmol) se añade en porciones a hidróxido de potasio (22,7 g; 0,40 mol) en 100 mL de agua y 140 mL de NMP. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18 h, se enfría a temperatura ambiente y se vierte en una disolución de ácido clorhídrico (1 M). El precipitado amarillo formado se filtra y se seca en vacío para dar 16,5 g (99%) de un polvo amarillo.

30 [M + H]⁺ = 374

Etapa 1.5 ***N*-[(2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]fenil)carbonil]glicinato de metilo**

35 Trietilamina (7,34 mL; 52,3 mmol) y PyBOP (9,97 g; 19,2 mmol) se añaden a una disolución de ácido 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico (6,5 g; 17,4 mmol) en 58 mL de NMP a 0°C bajo nitrógeno. Después de 30 min de agitación a 0°C, se añade hidrocloreuro de éster metílico de glicina (2,4 g; 19,2 mmol). Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se procesa en una disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. El precipitado amarillo formado se separa por filtración y se seca en vacío para dar 6,45 g (83%) de un polvo amarillo.

[M + H]⁺ = 444

Etapa 1.6 **6-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]acetato de metilo**

40 Cloroformiato de etilo (1,3 mL; 13,5 mmol) se añade gota a gota a una disolución de *N*-[(2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]fenil)carbonil]glicinato de metilo (2 g; 4,5 mmol) en 9 mL de piridina a 0°C. Después de 15 min de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra a sequedad y después se diluye con acetato de etilo. La disolución se lava con una disolución de ácido clorhídrico 0,1 M y una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El sólido amarillo obtenido se disuelve

45 en 20 mL de tetrahidrofurano anhidro y se calienta a reflujo en presencia de diaza(1,3)biciclo[5,4,0]undec-7-eno (1,35 mL; 9 mmol) durante 1 h. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con una disolución de ácido clorhídrico 0,1 M y una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad para dar 2 g (95%) de un polvo amarillo.

$$[M + H]^+ = 470$$

Etapa 1.7 2,2'-oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]diacetato de metilo

5 {6-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}acetato de metilo (0,34 g; 0,74 mmol; 2 eq), ácido [oxibis(etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxibenceno-4,1-diil)]diborónico [CAS 944446-98-4; documento WO 2007080325 A1] (0,16 g; 0,37 mmol), una disolución molar de fosfato de potasio tribásico (2,2 mL; 2,21 mmol), 9 mL de DMF y el catalizador de PdCl₂(dppf) (0,08 g; 0,11 mmol) se introducen sucesivamente en un reactor bajo argón. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 24 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se purifica por HPLC preparativa sobre Kromasil C18 de fase inversa [A = H₂O/(CH₃COONH₄ 0,1 M) 90/10; B = CH₃CN/(CH₃COONH₄ 0,1 M) 90/10, gradiente de A/B: 90/10 a 22/78] para dar 84 mg (20%) de un polvo de color amarillo.

$$[MH]^+ = 1125$$

Etapa 1.8 Ácido 2,2'-oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]diacético

15 Una disolución molar de hidróxido de sodio (0,15 mL; 0,15 mmol) se añade a una disolución de 2,2'-oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]diacetato de metilo (107 mg; 0,10 mmol) en 4 mL de NMP. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 24 h y después se procesa en una disolución de ácido clorhídrico (0,1 M). El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua y se seca en vacío para dar 101 mg (97%) de un polvo de color amarillo-naranja.

$$[MH]^- = 1095$$

Etapa 1.9 Sal lisina de ácido 2,2'-[oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]diacético

25 Ácido 2,2'-oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]diacético (101 mg; 0,09 mmol) se añade a una disolución de lisina (27 mg; 0,14 mmol) en 3 mL de agua. La disolución se agita durante 4 h, se filtra y se liofiliza. El liofilizado se recoge en dietiléter y la suspensión se agita durante 3 h, se filtra y se seca bajo vacío para dar 112 mg (2 lisina; 87%) de un polvo amarillo.

LCMS (método 1): [MH]⁻ = 1095, RT = 7,21 min

30 ¹H RMN [(CD₃)₂SO, 400 MHz]: δ ppm 9,42 (d, 2 H) 8,09 (d, 2 H) 7,87 (dd, 2 H) 7,43 (d, 2 H) 7,30 (d, 2 H) 7,23 (d, 4 H) 7,14 (td, 2 H) 7,01 (d, 4 H) 6,91 (td, 2 H) 6,50-9,00 (br s, 8 H) 4,28 (s, 4 H) 4,11 (m, 4 H) 3,78 (m, 4 H) 3,55-3,64 (m, 8 H) 3,15 (t, 2 H) 2,72 (t, 4 H) 1,77 (s, 6 H) 1,28-1,73 (m, 12 H)

Ejemplo 2: Ácido 2,2'-[hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]diacético (compuesto N° 4)

35 Etapa 2.1 [6-({1-[4-(2-*terc.*-butoxi-2-oxoetoxi)fenil]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)il]acetato de metilo

40 {6-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}acetato de metilo [descrito en la Etapa 1.5.] (0,85 g; 1,81 mmol), [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]acetato de *terc.*-butilo [CAS 769968-17-4; D. Fan *et al*, *Journal of Organic Chemistry*, 2007, 72(14), 5350-5357] (0,91 g; 2,71 mmol), 5,4 mL de una disolución molar de fosfato de potasio, 17 mL de 1,2-dimetoxietano y el catalizador de PdCl₂(dppf) (198 mg; 0,27 mmol) se introducen sucesivamente en un reactor, bajo argón. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas bajo argón. El medio de reacción se filtra a través de Celite. El filtrado se diluye con acetato de etilo y la disolución se lava con una disolución saturada de hidrógeno-carbonato de potasio y con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de resolución instantánea sobre sílice (DCM/EtOH: 100/0 a 80/10). Se obtienen 0,46 g (42%) de un polvo de color amarillo-rojo.

$$[M + H]^+ = 598$$

Etapa 2.2 **Ácido [4-(3-[[3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil]-2-metilindolizin-1-il)fenoxi]acético**

Ácido trifluoroacético (1,2 mL, 15,4 mmol) se añade a una disolución de [6-({1-[4-(2-*terc.*-butoxi-2-oxoetoxi)fenil]-2-metilindolizin-3-il]carbonil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)]acetato de metilo (0,46 g; 0,77 mmol) en 4 mL de diclorometano. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 4 h y después se concentra a sequedad. El residuo obtenido se recoge en 5 mL de *N,N*-dimetilformamida y se procesa en una disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La disolución se lava con una mezcla de THF/EtOAc, después se neutralizó a pH 7 por adición de una disolución molar de ácido clorhídrico. El precipitado formado se filtra y se seca en vacío para dar 0,36 g (87%) de un polvo amarillo.

$$[M + H]^+ = 542$$

Etapa 2.3 **2,2'-{hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2*H*)-diil)]}diacetato de metilo**

Trietilamina (100 μ l; 0,68 mmol), PyBOP (221 mg; 0,43 mmol) y hexano-1,6-diamina (20 μ l; 0,17 mmol) se añaden sucesivamente a una disolución de ácido [4-(3-[[3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil]-2-metilindolizin-1-il)fenoxi]acético (184 mg; 0,34 mmol) en 3 mL de NMP a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h y después se vierte en una mezcla de acetato de etilo/THF. La disolución orgánica se lava con una disolución de ácido clorhídrico 0,1 M, con una disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad para dar una pasta de color pardo que se utiliza en la siguiente etapa de saponificación.

$$[M + H]^+ = 165$$

Etapa 2.4 **Ácido 2,2'-{hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonilo(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2*H*)-diil)]}diacético**

Obtenido de acuerdo con el proceso descrito en la Etapa 1.8, utilizando 2,2'-{hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2*H*)-diil)]}diacetato de metilo, en forma de un polvo amarillo (32% para las 2 etapas).

$$[MH]^- = 1133$$

Etapa 2.5 **Sal sódica de ácido 2,2'-{hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2*H*)-diil)]}diacético**

Ácido 2,2'-{hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonilo(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2*H*)-diil)]}diacético se añade a una disolución de hidróxido de sodio (1 M, 70 μ l; 0,07 mmol) diluida en 20 mL de agua. La disolución se agita a temperatura ambiente y después se liofiliza. El liofilizado se recoge en diisopropiléter, se filtra y se seca en vacío para dar 29 mg (sal sódica; 84%) de un polvo amarillo.

LCMS (método 1): $[MH]^- = 1133$; RT = 6,90 min

1H RMN [(CD₃)₂SO, 400 MHz]: δ ppm 9,45 (d, 2 H) 8,15 (d, 2 H) 8,12 (t, 2 H) 7,91 (dd, 2 H) 7,48 (d, 2 H) 7,32 (d, 6 H) 7,21 (td, 2 H) 7,05 (d, 4 H) 6,96 (td, 2 H) 4,49 (s, 4 H) 4,21 (s, 4H) 3,06-3,16 (m, 6H) 2,62-2,70 (m, 4H) 1,84 (s, 6 H) 1,17-1,76 (m, 20 H)

Ejemplo 3: Sal sódica del ácido 2,2'-{[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]imino}bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]}diacético (compuesto N° 8)

Etapa 3.1 ***N*-{[2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]fenil]carbonil}glicinato de *terc.*-butilo**

Obtenido de acuerdo con el proceso descrito en la Etapa 1.5, utilizando ácido 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico y éster *terc.*-butílico de glicina, en forma de un polvo amarillo (74%).

$$[M + H]^+ = 486,0$$

Etapa 3.2 **{7-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}acetato de *terc.*-butilo**

Obtenido de acuerdo con el proceso descrito en la Etapa 1.6, utilizando *N*-({2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]fenil}carbonil)glicinato de *terc.*-butilo en forma de un polvo amarillo (52%).

$$[M + H]^+ = 511,9$$

5 Etapa 3.3 **[7-[(1-(4-hidroxifenil)-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)il]acetato de *terc.*-butilo**

10 Ácido (4-hidroxifenil)borónico (404 mg, 2,93 mmol), 3 mL de una disolución 2 M de fosfato de potasio (5,86 mmol) y el catalizador de PdCl₂(dppf) (206 mg, 0,29 mmol) se añaden a una disolución de {7-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}acetato de *terc.*-butilo (1 g, 1,95 mmol) en 20 mL de DMF se disponen en un reactor de microondas bajo nitrógeno. El reactor se cierra herméticamente y la disolución se calienta durante 30 min a 120°C en un microondas. El medio de reacción se procesa en agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentra a sequedad. El aceite obtenido se purifica mediante cromatografía de resolución instantánea sobre sílice (DCM/EtOH: 100/0 a 90/10) para dar 888 mg (86%) de un sólido amarillo.

$$[M + H]^+ = 526,0$$

15 Etapa 3.4 **{7-[(1-{4-[(5-cloropentil)oxi]fenil}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)il}acetato de *terc.*-butilo**

20 Hidruro de sodio (suspensión en aceite al 60%, 332 mg, 7,61 mmol) se añade a una disolución de [7-[(1-(4-hidroxifenil)-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)il]acetato de *terc.*-butilo (2 g, 3,81 mmol) en disolución en 38 mL de DMF a -5°C. Después de 15 min de agitación a -5°C, se añade 1-cloro-5-yodopentano (0,53 mL, 3,81 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 3 h a -5°C, se enfría a temperatura ambiente y se procesa en una disolución molar de KHSO₄. El precipitado amarillo obtenido se separa por filtración y después se purifica mediante cromatografía de resolución instantánea sobre sílice (DCM/EtOH: 100/0 a 90/10) para dar 2,11 g (rendimiento: 88%) de un sólido amarillo.

$$[M + H]^+ = 629,2$$

25 Etapa 3.5 **{7-[(1-{4-[(5-yodopentil)oxi]fenil}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)il}acetato de *terc.*-butilo**

30 Una mezcla de {7-[(1-{4-[(5-cloropentil)oxi]fenil}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)il}acetato de *terc.*-butilo (4,0 g, 6,35 mmol) y yoduro de potasio (10,53 g, 63,48 mmol) en 63 mL de DMF se agita a 80°C durante 6 h. Se enfría a temperatura ambiente y se procesa en una disolución molar de KHSO₄. El precipitado amarillo obtenido se separa por filtración y después se lava con agua y se seca en vacío para dar 3,96 g (rendimiento: 86%) de un sólido amarillo.

$$[M + H]^+ = 722,3$$

Etapa 3.6 **{7-[(1-{4-[(5-[[2-(2-hidroxietoxi)etil]amino}pentil)oxi]fenil}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}acetato de *terc.*-butilo**

35 Carbonato de potasio (0,48 g, 3,46 mmol) y {7-[(1-{4-[(5-yodopentil)oxi]fenil}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)il}acetato de *terc.*-butilo (0,50 g, 0,69 mmol) se añaden a una disolución de 2-(2-aminoetoxi)etanol (0,73 g, 6,93 mmol) en 7 mL de DMF. La disolución se agita durante 24 h a temperatura ambiente y después se procesa en una disolución molar de KHSO₄. El precipitado formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca en vacío para dar 380 mg (rendimiento: 79%) de un polvo de color pardo.

$$[M + H]^+ = 699,3$$

Etapa 3.7 **2,2'-{[[2-(2-hidroxietoxi)etil]imino}bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2H)-diil)]}diacetato de *terc.*-butilo**

45 {7-[(1-{4-[(5-yodopentil)oxi]fenil}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}acetato de *terc.*-butilo (0,54 g, 0,75 mmol) se añade a una mezcla de {7-[(1-{4-[(5-[[2-(2-hidroxietoxi)etil]amino}pentil)oxi]fenil}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}acetato de *terc.*-butilo (0,35 g, 0,50 mmol) y carbonato de potasio (104 mg, 0,75 mmol) en 5 mL de DMF. La mezcla de reacción se agita durante 24 h a temperatura ambiente y después se procesa en una disolución molar de KHSO₄. El precipitado formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca en vacío para dar 588 mg (rendimiento: 90%) de un polvo de color pardo.

$$[M + H]^+ = 1291,4$$

Etapa 3.8 Ácido 2,2'-([2-(2-hidroxi)etil]imino)bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2H)-diil)])diacético

5 Ácido trifluoroacético (0,44 g, 3,89 mmol) se añade al 2,2'-([2-(2-hidroxi)etil]imino)bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2H)-diil)])diacetato de *tert.*-butilo (0,50 g, 0,39 mmol) en suspensión en 4 mL de una mezcla de DCM/MeOH (1/1). La disolución se agita durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se procesa en agua. El precipitado formado se separa por filtración, se lava con agua y después con etanol, y se seca bajo vacío. La purificación mediante HPLC preparativa sobre Kromasil C18 10 μ m de fase inversa [A = H₂O/(CH₃COONH₄ 0,1 M) 90/10; B = CH₃CN/(CH₃COONH₄ 0,1 M) 90/10, gradiente de A/B: 70/30 a 56/44] da 25 mg (5%) de un polvo de color amarillo.

10 $[M + H]^+ = 1180,2$

Etapa 3.9 Sal sódica del ácido 2,2'-([2-(2-hidroxi)etil]imino)bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2H)-diil)])diacético

15 Obtenida de acuerdo con el proceso descrito en la Etapa 2.5, utilizando ácido 2,2'-([2-(2-hidroxi)etil]imino)bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2H)-diil)])diacético (25 mg, 0,02 mmol), en forma de un sólido amarillo.

LCMS (método 1): $[M + H]^+ = 1180$, RT = 7,36 min

¹H RMN [(CD₃)₂SO, 500 MHz]: δ ppm 9,20 (br s, 2 H) 8,09 (d, 2 H) 7,69 (br s, 2 H) 7,44 (d, 2 H) 7,31 (d, 4 H) 7,04-7,11 (td, 2 H) 7,02 (d, 4 H) 6,85 (td, 2 H) 4,65 (br s, 1 H) 4,13 (s, 4 H) 4,00 (t, 4 H) 3,46 (t, 4 H) 3,40 (t, 2 H) 2,56 (t, 2 H) 2,43 (t, 4 H) 1,94 (s, 6 H) 1,75 (m, 4 H) 1,39-1,50 (m, 8 H)

20

Ejemplo 4: Ácido [7-([1-[4-([9-[4-(3-([3-(carboximetil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-7(2H)-il]carbonil)-2-metilindolizina-1-il]fenil]-4-hidroxi-4-oxido-9-oxo-3,5-dioxa-8-aza-4 λ ⁵-fosfanon-1-il]carbamoil)fenil]-2-metilindolizina-3-il]carbonil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-3(2H)-il]acético (compuesto N° 16).

Etapa 4.1 4-(3-([3-(2-*tert.*-butoxi-2-oxoetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il]carbonil)-2-metilindolizina-1-il)benzoato de bencilo

25

Ácido {4-[(benciloxi)carbonil]fenil}borónico (0,7 g, 2,73 mmol), 5,5 mL de una disolución molar de fosfato de potasio y el catalizador de PdCl₂(dppf) (192 mg, 0,27 mmol) se añaden a una disolución de {7-([1-bromo-2-metilindolizina-3-il]carbonil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-3(2H)-il]acetato de *tert.*-butilo [descrita en la Etapa 3.2] (1 g, 1,82 mmol) en 20 mL de DMF se dispone en un reactor de microondas bajo nitrógeno. El reactor se cierra herméticamente y la disolución se calienta durante 30 min a 80°C en un microondas. El medio de reacción se enfría y se procesa en una disolución molar de KHSO₄, y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de resolución instantánea sobre sílice (DCM/EtOH: 100/0 a 80/20) para dar 1,08 mg (92%) de un sólido amarillo.

30 $[M + H]^+ = 644,2$

Etapa 4.2. Ácido 4-(3-([3-(2-*tert.*-butoxi-2-oxoetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il]carbonil)-2-metilindolizina-1-il)benzoico

35

Paladio sobre carbono (al 10% activo, 0,2 g) y 4-(3-([3-(2-*tert.*-butoxi-2-oxoetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il]carbonil)-2-metilindolizina-1-il)benzoato de bencilo (1 g, 1,55 mmol) se añaden, bajo nitrógeno, a formiato de amonio (0,97 g, 15,54 mmol) en disolución en 15 mL de DMF. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite, y el filtrado se concentra a sequedad. El sólido obtenido se recoge en diisopropiléter. Después de la filtración y el secado en vacío, se obtienen 732 mg (rendimiento: 85%) de un sólido verde.

40 $[M + H]^+ = 554,1$

Etapa 4.3. [7-([1-[4-([9-[4-(3-([3-(2-*tert.*-butoxi-2-oxoetil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-7(2H)-il]carbonil)-2-metilindolizina-1-il]fenil]-4-hidroxi-4-oxido-9-oxo-3,5-dioxa-8-aza-4 λ ⁵-fosfanon-1-il]carbamoil)fenil]-2-metilindolizina-3-il]carbonil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-3(2H)-il]acetato de *tert.*-butilo

45

Trietilamina (0,25 mL, 1,81 mmol) y HBTU (0,16 g, 0,40 mmol) se añaden a una disolución de ácido 4-(3-([3-(2-*terc.*-butoxi-2-oxoetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-il]carbonil)-2-metilindolizin-1-il)benzoico (0,2 g, 0,36 mmol) en 10 mL de DMF a 0°C. Después de agitar durante 15 min se añade bis(2-aminoetanol) fosfato de hidrógeno (0,046 g, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 24 h a temperatura ambiente y luego se procesa en agua. El precipitado formado se separa por filtración y se seca en vacío para dar 156 mg (rendimiento: 34%) de un sólido amarillo.
[M + H]⁺ = 1255,2

Etapa 4.4. **Ácido [7-({1-[4-({9-[4-(3-([3-(carboximetil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-7(2H)-il]carbonil)-2-metilindolizin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-oxido-9-oxo-3,5-dioxa-8-aza-4λ⁵-fosfanon-1-il]carbamoil)fenil]-3-il-2-metilindolizin}carbonil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]acético**

Obtenido de acuerdo con el proceso descrito en la Etapa 3.7, utilizando [7-({1-[4-({9-[4-(3-([3-(2-*terc.*-butoxi-2-oxoetil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-7(2H)-il]carbonil)-2-metilindolizin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-oxido-9-oxo-3,5-dioxa-8-aza-4λ⁵-fosfanon-1-il]carbamoil)fenil]-2-metilindolizin-3-il)carbonil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]acetato de *terc.*-butilo, y después de la purificación por HPLC preparativa sobre Kromasil C18 10 μm de fase inversa [A = H₂O/(CH₃COONH₄ 0,1 M) 90/10; B = CH₃CN/(CH₃COONH₄ 0,1 M) 90/10, gradiente de A/B 70/30 a 95/5], en forma de un polvo amarillo (rendimiento = 3%).
[M + H]⁺ = 1143,2

Etapa 4.5. **Sal sódica del ácido [7-({1-[4-({9-[4-(3-([3-(carboximetil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-7(2H)-il]carbonil)-2-metilindolizin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-oxido-9-oxo-3,5-dioxa-8-aza-4λ⁵-fosfanon-1-il]carbamoil)fenil]-2-metilindolizin-3-il)carbonil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]acético**

Obtenida de acuerdo con el proceso descrito en la Etapa 2.5, utilizando ácido [7-({1-[4-({9-[4-(3-([3-(carboximetil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-7(2H)-il]carbonil)-2-metilindolizin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-oxido-9-oxo-3,5-dioxa-8-aza-4λ⁵-fosfanon-1-il]carbamoil)fenil]-3-il-2-metilindolizin}carbonil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]acético en forma de un sólido amarillo (rendimiento: 75%)
LCMS (método 2): [M + H]⁺ = 1143, RT = 9,98 min
¹H RMN [(CD₃)₂SO, 500 MHz]: δ ppm 11,87 (br s, 2 H) 9,77 (t, 2 H) 9,41 (d, 2 H) 8,15 (d, 2 H) 8,04 (d, 4 H) 7,89 (dd, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 7,42 (d, 4 H) 7,32 (d, 2 H) 7,20 (td, 2 H) 6,97 (td, 2 H) 4,24 (s, 4 H) 3,89-3,96 (m, 4 H) 3,42 (c, 4 H) 1,84 (s, 6 H)

Ejemplo 5: Sal sódica del ácido 2,2'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-3,1-diil]carbonilimino(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonilo(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2H)-diil)}diacético (compuesto N° 21)

Etapa 5.1. **[7-({1-[(difenilmetilideno)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]acetato de *terc.*-butilo**

Carbonato de cesio (0,51 g, 1,59 mmol), Xantphos (0,98 g, 1,70 mmol), acetato de paladio (0,19 g, 0,85 mmol) y benzofenona-imina (2,85 mL, 17,0 mmol) se añaden a una disolución de {6-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]acetato de metilo [descrita en la Etapa 1.5.] (2,0 g, 4,25 mmol) en 90 mL de DMF bajo argón. El medio de reacción se agita bajo argón a 100°C durante 2 días. Después de enfriar, el medio de reacción se diluye con acetato de etilo, y la disolución se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El aceite obtenido se purifica mediante cromatografía de resolución instantánea sobre sílice (tolueno/EtOAc: 100/0 a 50/50) para dar 1,33 g de un polvo rojo.
[MH]⁺ = 571,2

Etapa 5.2 **Hidrocloreto de {7-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]acetato de metilo**

0,53 mL de una disolución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano anhidro se añade a una disolución de [7-({1-[(difenilmetilideno)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]acetato de *terc.*-butilo (1,3 g, 1,34 mmol) en 7 mL de una mezcla de DCM/MeOH (5/1). Después de 24 h de agitación a temperatura ambiente, el precipitado formado se separa por filtración, se lava con DCM y se seca en vacío a 40°C para dar 0,4 g (hidrocloreto; 67%) de un polvo de color amarillo.
[MH]⁺ = 407,1

Etapa 5.3 2,2'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-3,1-diilcarbonilimino(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2H)-diil)]}diacetato de metilo

Trietilamina (0,23 mL, 1,63 mmol) y HBTU (285 mg, 0,75 mmol) se añaden a una suspensión de ácido 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]dibenzoico [CAS 944446-34-8; documento WO 2007080325] (136 mg, 0,33 mmol) en 5 mL de DMF a 0°C. Después de agitar durante 30 min, se añade hidrocloreuro de {7-[(1-amino-2-metilindolizina-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-3(2H)-il}acetato de metilo (318 mg, 0,72 mmol). La disolución se agita durante 10 h a temperatura ambiente y después se procesa en una disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. El precipitado se separa por filtración y se lava con agua y después se seca en vacío para dar 370 mg (rendimiento: 94%) de un sólido verde.

[MH]⁺ = 1193,3

Etapa 5.4 Ácido 2,2'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-3,1-diilcarbonilimino(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2H)-diil)]}diacético

Obtenido de acuerdo con el proceso descrito en la Etapa 1.8, utilizando 2,2'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-3,1-diilcarbonilimino(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2H)-diil)]}diacetato de metilo, y después de la purificación por HPLC preparativa sobre Kromasil C18 10 µm de fase inversa [A = H₂O/(CH₃COONH₄ 0,1 M) 90/10; B = CH₃CN/(CH₃COONH₄ 0,1 M) 90/10, gradiente de A/B: 95/5 a 69/31], en forma de un polvo amarillo (rendimiento = 59%).

[MH]⁺ = 1165,1

Etapa 5.5 Sal sódica del ácido 2,2'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-3,1-diilcarbonilimino(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2H)-diil)]}diacético

Obtenida de acuerdo con el proceso descrito en la Etapa 2.5, utilizando ácido 2,2'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-3,1-diilcarbonilimino(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2H)-diil)]}diacético, en forma de un sólido amarillo (rendimiento: 70%).

LCMS (método 2): [M + H]⁺ = 1165, RT = 5,95 min

¹H RMN [(CD₃)₂SO, 500 MHz]: δ ppm 10,23 (br s, 2 H) 9,44 (br s, 2 H) 8,44 (br s, 2 H) 8,08 (d, 2 H) 7,81 (br s, 2 H) 7,64-7,70 (m, 4 H) 7,47 (d, 2 H) 7,42 (t, 2 H) 7,20 (td, 2 H) 7,17 (br. s, 2 H) 7,15 (dd, 2 H) 6,95 (td, 2 H) 4,53 (s, 4 H) 4,12 (s, 4 H) 3,20-3,24 (m, 4 H) 1,81 (s, 6 H)

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

- en la columna "sal", "Lys" y "Na" representan, respectivamente, un compuesto en forma de sal de D,L-lisina o sal de sodio, y la relación entre paréntesis es la relación (base:diácido),
- Ph representa un grupo fenilo,
- la columna de RT indica el tiempo de retención del compuesto, y
- las características de LCMS, tal como se describe a continuación, indican sucesivamente el método analítico de cromatografía líquida de alta resolución utilizado y detallado a continuación (método 1 ó 2), el pico [M-H]⁻ o [M + H]⁺ es identificado por espectrometría de masas y el tiempo de retención del compuesto, expresado en minutos.

***Método 1**

Instrumento: sistema de HPLC del tipo 1100 (Agilent); espectrómetro de masas de cuadrupolo simple del tipo MSD (Agilent)

Columna: Waters X Terra C18 3,5 µm (2,1 x 50 mm)

Disolvente A: H₂O +ACONH₄ 10 mM pH 7; Disolvente B: CH₃CN

Caudal: 0,4 mL/min

Gradiente: t = 0 min 0% de B; t 10 min 90% de B; t 15min 90% de B

Detección: UV 220 nm

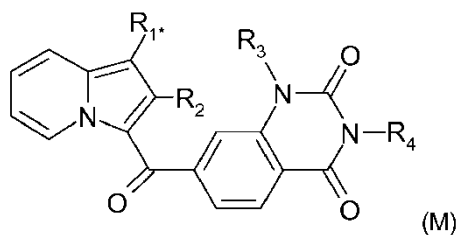
Ionización: electroproyección modo positivo ESI+ o ESI-

*** Método 2:** véase el método 1 con cambio de gradiente

Gradiente: t = 0 min 0% de B; t 30 min 90% de B; t 35 min 90% de B

Tabla de ejemplosM₁-L-M₂

teniendo M la fórmula general como figura a continuación:



Nº	R1	R2	R3	R4	L	Sal	[M-H] ⁻	[M+H] ⁺	RT (min)	Método LCMS
1	-Ph-4-O*	-CH ₃	H	CH ₂ COO H	*(CH ₂) ₂ [O(CH ₂) ₂] ₂ O(CH ₂) ₂ *	Lys (2)	1095	/	7,21	1
2	-Ph-3-O*	-CH ₃	H	CH ₂ COO H	*(CH ₂) ₂ [O(CH ₂) ₂] ₂ O(CH ₂) ₂ *	Lys (2)	1095	/	7,28	1
3	-Ph-4-O*	-CH ₃	H	CH ₂ COO H	*(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ *	Lys (3)	1051	/	7,28	1
4	-Ph-4-O*	-CH ₃	H	CH ₂ COO H	*CH ₂ CONH(CH ₂) ₆ NHCOCH ₂ *	Lys (2)	1133	/	6,90	1
5	-Ph-4-O*	-CH ₃	H	CH ₂ COO H	*CH ₂ CONH(CH ₂) ₄ NHCOCH ₂ *	Na (2)	1105	/	6,56	1
6	-Ph-3-O*	-CH ₃	H	CH ₂ COO H	*CH ₂ CONH(CH ₂) ₆ NHCOCH ₂ *	Na (2)	1133	/	6,91	1
7	-Ph-3-O*	-CH ₃	H	CH ₂ COO H	*CH ₂ CONH(CH ₂) ₄ NHCOCH ₂ *	Na (2)	1105	/	6,65	1
8	-Ph-4-O*	-CH ₃	H	CH ₂ COO H	*(CH ₂) ₅ N[(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH](CH ₂) ₅ *	Na (2)	/	1180	7,36	1
9	-Ph-4-O*	-CH ₃	H	CH ₂ COO H	*(CH ₂) ₅ N[CH ₂ CH ₃](CH ₂) ₅ *	Na (2)	/	1120	7,50	1
10	-Ph-4-O*	-	H	CH ₂ COO	*(CH ₂) ₅ N[(CH ₂) ₂ N-morfolina](CH ₂) ₅ *	Na	/	1205	15,66	2

		CH ₃		H		(2)				
11	-Ph-4-O*	- CH ₃	H	CH ₂ COO H	*(CH ₂) ₅ N[(CH ₂) ₂ N-(N-metilpiperazina)](CH ₂) ₅ *	Na (2)	/	1218	15,41	2
12	-Ph-4-O*	- CH ₃	H	CH ₂ COO H	*(CH ₂) ₅ N[(CH ₂)-piridin-4-il](CH ₂) ₅ *	Na (2)	/	1183	7,53	1
13	-Ph-4-O*	- CH ₃	H	CH ₂ COO H	*(CH ₂) ₅ N{(CH ₂)-[4-N(CH ₃) ₂ Ph]}(CH ₂) ₅ *	Na (2)	/	1225	17,89	2
14	-Ph-4-O*	- CH ₃	H	CH ₂ COO H	*(CH ₂) ₅ N[(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂](CH ₂) ₅ *	Na (2)	/	1191	8,18	1
15	-Ph-4-O*	- CH ₃	H	CH ₂ COO H	*(CH ₂) ₃ N[(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₃]*	HCl (2)	/	1105	7,32	1
16	-Ph-4- CONH*	- CH ₃	H	CH ₂ COO H	*(CH ₂) ₂ OP(O)(OH)O(CH ₂) ₂ *	Na (3)	/	1147	9,98	2
17	-Ph-4- CONH*	- CH ₃	H	CH ₂ COO H	*(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ *	Na (2)	/	1107	11,84	2
18	-Ph-3- CONH*	- CH ₃	H	CH ₂ COO H	*(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ *	Na (2)	/	1107	6,29	1
19	-Ph-3- CONH*	- CH ₃	H	CH ₂ COO H	*(CH ₂) ₂ OP(O)(OH)O(CH ₂) ₂ *	Na (3)	/	1143	5,67	1
20	- NHCOP h-3-O*	- CH ₃	H	CH ₂ COO H	*CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ *	Na (2)	/	1165	5,95	1

Los resultados de los ensayos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* llevados a cabo con el fin de determinar las propiedades de los compuestos de la invención se enumeran a continuación:

Compuesto	Activación% con respecto a FGF2 (<i>in vitro</i>)	CE50
2	44%	CE50 <1 nM
3	74%	CE50 <1 nM
4	57%	CE50 <1 nM
5	30%	CE50 <100n M
6	29%	CE50 <100n M
7	28%	CE50 <100n M
8	42%	CE50 <1 nM
9	28%	CE50 <100n M
10	41%	CE50 <1 nM
11	63%	CE50 <1 nM
12	42%	CE50 <1 nM
13	23%	CE50 <100n M
14	62%	CE50 <1 nM
15	24%	CE50 <100n M
16	82%	CE50 <1 nM
17	44%	CE50 = 10 nM
18	85%	CE50 <1 nM
19	35%	CE50 = 3 nM
20	61%	CE50 <3 nM

Modelo de angiogénesis *in vitro*

5 Los productos se ensayaron para determinar su capacidad de provocar la reorganización de células humanas endoteliales venosas (HUVECs) en matrigel (Becton Dickinson 356230) diluido en colágeno (colágeno de cola de rata, tipo I: Becton Dickinson 354236). Después de 24 horas, se observan las células bajo un microscopio con un objetivo X4 y la longitud de los pseudotúbulos se mide por medio de un analizador de imágenes (BIOCOM-logiciel Visiolab 2000).

10 Para el ensayo de la angiogénesis *in vitro*, los compuestos de la invención demostraron una actividad específica entre 10^{-6} M y 10^{-12} M. A modo de ejemplo, los compuestos 3 y 16 son activos a una concentración de 10 nM en el modelo de angiogénesis *in vitro*.

Modelo de esponja de la angiogénesis

El modelo de esponja de la angiogénesis es una adaptación de la técnica de Andrade et al. [Andrade SP, Machado R., Teixeira, Belo AV, Tarso AM, Beraldo WT - Sponge-induced angiogenesis in mice and the pharmacological reactivity of the neovasculature quantitated by fluorimetric method, *Microvascular Research*, 1997, 54: 253-61.]

15 Los ratones utilizados son hembras BalbC de Charles River Laboratory, de 7 a 10 semanas de edad. Los animales se anestesian mediante inyección intraperitoneal de una mezcla de xilazina/quetamina (1 mg/kg en cada caso en NaCl al 0,9%). El lomo del animal se afeita y se desinfecta con hexomedina. Un bolsillo de aire subcutáneo de 5 mL se realiza en el lomo del animal con aire estéril. Se practica entonces una incisión (aproximadamente 1 cm) en la parte superior del lomo del animal con el fin de implantar la esponja en el bolsillo. La esponja biocompatible de celulosa (Cellspon, Interchim, 10 mm de diámetro) se esterilizó previamente (autoclave 20 min a 120°C) y se impregna con 50 µl de disolución estéril que contiene el producto de ensayo. La sutura se realiza mediante la inserción de dos grapas de acero inoxidable autoclip de 9 mm (Subra). La herida se desinfecta de nuevo con hexomedina. Los animales se alojan en jaulas individuales a lo largo de la duración del experimento.

25 Los productos de ensayo están en disolución en una mezcla de PBS/ BSA al 0,1%: el FGF2 recombinante humano (Peprotech) y los productos de invención se disponen en disolución extemporáneamente de acuerdo con la concentración seleccionada. En los dos días siguientes a la implantación de la esponja de celulosa, los productos de ensayo en disolución se reinyectan directamente en el implante a través de la piel del animal, después de haber desinfectado la zona con hexomedina.

30 En el octavo día después de la implantación, se sacrifican los ratones con una dosis letal de pentobarbital sódico (CEVA santé animale, 10 mg/kg) administrado por vía intraperitoneal. La piel se corta alrededor de la esponja (aproximadamente 1 cm) y la esponja se separa de la piel retirando el tejido conjuntivo. La esponja se corta en 3 ó 4 trozos y se dispone en un tubo que contiene perlas de material cerámico con 1 mL de tampón de lisis RIPA. La lisis

se lleva a cabo por medio de dos ciclos de agitación durante 20 segundos (FastPrep® FP 120). Después de la congelación de los sobrenadantes a -20°C, los tubos se centrifugan a 8000 rpm durante 10 minutos y los sobrenadantes se retiran con el fin de ensayar la hemoglobina.

5 Para ensayar la hemoglobina, 50 µl de cada una de las muestras se depositan en una placa de 96 pocillos, por duplicado. La gama se prepara con hemoglobina humana (ref H7379, Sigma®) en una disolución de 4 mg/ml a 0,06 mg/ml en el tampón de lisis RIPA. 50 µl de reactivo de Drabkin (Sigma®) se depositan en todos los pocillos (rango + muestras). La placa se incuba durante 15 min a temperatura ambiente, en la oscuridad. Los valores de DO se leen en un espectrofotómetro a 405 nm, utilizando el software Biolise (Tecan, Francia). La concentración de Hb en cada una de las muestras se expresa en mg/mL de acuerdo con la regresión polinómica llevada a cabo utilizando la gama.

A modo de ejemplo, el compuesto 4 es activo a una concentración de 300 µM en el modelo de angiogénesis *in vitro*.

15 Los compuestos de la invención exhiben una actividad agonista de los receptores de FGF. Inducen la dimerización del receptor y, en virtud de su baja toxicidad y sus propiedades farmacológicas y biológicas, los compuestos de la presente invención representan una terapia de elección en condiciones patológicas para las que los FGFs tienen un efecto positivo tales como la revascularización post-isquémica, procesos de curación y procesos de reparación y regeneración neuronales, musculares y óseos.

20 Una de las aplicaciones de los compuestos de la invención es el tratamiento que requiere un aumento de la angiogénesis tal como el tratamiento post-isquémico después de la oclusión de arterias periféricas o el tratamiento de las consecuencias de isquemia cardiaca. Los compuestos descritos en la invención pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades asociadas con el estrechamiento de las arterias coronarias y, en particular, en el tratamiento de la angina de pecho o de tromboangeitis ocluyente. Además de ello, los compuestos de dicha invención podrían representar un tratamiento de elección para la compensación de una deficiencia en la angiogénesis en placentas pre-eclámpicas. A través de su actividad anti-apoptótica en las células endoteliales, los productos de dicha invención podrían proporcionar un tratamiento de elección en la mejora vascular en pacientes que sufren daño vascular y, en particular, los pacientes que sufren ARDS.

25 A través de sus actividades agonistas de los receptores de FGF y sus capacidades para inducir la angiogénesis y para activar las células mesenquimales implicadas en las fases de la curación, los compuestos de dicha invención representarían una terapia de elección para el tratamiento de la curación, en particular en pacientes de edad avanzada o diabéticos. Los compuestos presentados en la invención podrían representar un tratamiento de elección para la regeneración muscular.

En virtud de la actividad agonista del receptor de FGF, los compuestos de dicha invención podrían representar un tratamiento de elección en el tratamiento de la nocicepción, en el tratamiento del dolor crónico y en el tratamiento de la neuropatía periférica, en particular en pacientes diabéticos.

35 A través de las propiedades agonistas de los receptores de FGF, los compuestos de dicha invención podrían representar un tratamiento de elección en la reparación del hueso tras una fractura.

Los compuestos de dicha invención representarían una terapia de elección en la mejora de la supervivencia del injerto de páncreas bioartificial en pacientes diabéticos y, más generalmente, en la mejora de la revascularización del injerto y en la supervivencia del injerto.

40 A través de su actividad agonista del receptor de FGF, los compuestos de dicha invención podrían proporcionar un tratamiento de elección para la reparación y la protección del folículo piloso y en la protección y la regulación del crecimiento del pelo.

45 De acuerdo con otro de sus aspectos, los compuestos de acuerdo con la invención se utilizan para el tratamiento de enfermedades que requieren la activación de los receptores de FGF. Un objeto de la presente invención es más particularmente el uso de un compuesto como se ha definido anteriormente, para preparar un medicamento que se utiliza en el tratamiento de la isquemia cardiaca, el tratamiento de enfermedades asociadas con el estrechamiento o la obstrucción de las arterias o de la arteritis, el tratamiento de la angina de pecho, el tratamiento de la tromboangeitis ocluyente, el tratamiento de la aterosclerosis, el tratamiento para inhibir la restenosis post-angioplastia o post-endoarterectomía, el tratamiento de la curación, el tratamiento para la regeneración muscular, el

5 tratamiento para la supervivencia de mioblastos, el tratamiento de la sarcopenia, la pérdida de funcionalidad de los músculos lisos de los esfínteres, el tratamiento de la nocicepción y el tratamiento del dolor crónico, el tratamiento de la neuropatía periférica, el tratamiento para mejorar la supervivencia del injerto de páncreas bioartificial en el paciente diabético, el tratamiento para provocar una disminución del colesterol asociada a una disminución de la adiposidad, el tratamiento para mejorar la revascularización del injerto y la supervivencia del injerto, el tratamiento de la degeneración de la retina, el tratamiento de la retinitis pigmentaria, el tratamiento de la osteoartritis, el tratamiento de la pre-eclampsia, el tratamiento de lesiones vasculares y del síndrome de distrés respiratorio agudo, el tratamiento de la protección ósea o el tratamiento para la protección del folículo piloso.

10 De acuerdo con otro de sus aspectos, un objeto de la presente invención es, por lo tanto, el uso de un compuesto como se ha definido anteriormente, para preparar un medicamento que se utiliza en el tratamiento de enfermedades que requieren la activación del receptor de FGF. Un objeto de la presente invención es, más particularmente, el uso de un compuesto como se ha definido anteriormente, para preparar un medicamento que se utiliza en el tratamiento de la isquemia cardiaca, el tratamiento de enfermedades asociadas con el estrechamiento o la obstrucción de las arterias o de arteritis, el tratamiento de la angina de pecho, el tratamiento de la tromboangeitis ocluyente, el tratamiento de la aterosclerosis, el tratamiento para inhibir la restenosis post-angioplastia o post-endoarterectomía, el tratamiento de la cicatrización, el tratamiento para la regeneración muscular, el tratamiento para la supervivencia de mioblastos, el tratamiento de la sarcopenia, la pérdida de funcionalidad de los músculos lisos de los esfínteres, el tratamiento de la nocicepción y el tratamiento del dolor crónico, el tratamiento de la neuropatía periférica, el tratamiento para mejorar la supervivencia del injerto de páncreas bioartificial en el paciente diabético, el tratamiento para provocar una disminución del colesterol asociada a una disminución de la adiposidad, el tratamiento para mejorar la revascularización del injerto y la supervivencia del injerto, el tratamiento de la degeneración de la retina, el tratamiento de la retinitis pigmentaria, el tratamiento de la osteoartritis, el tratamiento de la pre-eclampsia, el tratamiento de las lesiones vasculares y del síndrome de distrés respiratorio agudo, el tratamiento de la protección ósea o el tratamiento para la protección del folículo piloso.

25 De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, y también al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, de los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

35 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el ingrediente activo de fórmula (I) anterior, o su sal, puede administrarse en forma de administración unitaria, como una mezcla con excipientes farmacéuticos convencionales, a los animales o a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

40 Las formas de administración unitaria apropiadas incluyen formas orales, tales como comprimidos, cápsulas de gel blando o duro, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, formas de administración sublinguales, bucales, intratraqueales, intraoculares e intranasales, formas de administración por inhalación, tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse en cremas, geles, pomadas o lociones.

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

Compuesto de acuerdo con la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa de sodio	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Puede haber casos particulares en los que las dosis mayores o menores sean apropiadas; tales dosificaciones no se apartan del marco de la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada uno de los pacientes es determinada por el médico de acuerdo con el método de administración y el peso y la respuesta de dicho paciente.

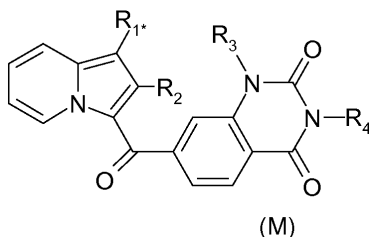
- 5 De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención también se refiere a un método para tratar y/o prevenir los estados patológicos indicados anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, o una sus sales farmacéuticamente aceptables.

REIVINDICACIONES

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



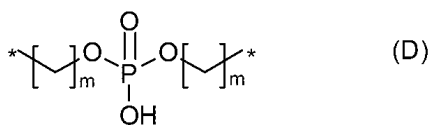
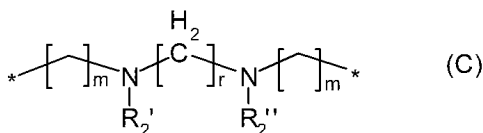
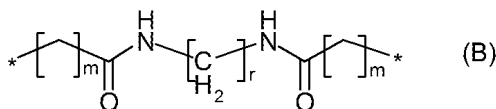
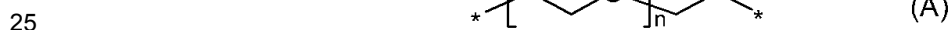
5 en la que M_1 y M_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno, independientemente uno de otro, una unidad de monómero M y L representa un grupo enlazador que enlaza M_1 y M_2 covalentemente, caracterizados por que dicha unidad de monómero corresponde a la fórmula general M que sigue:

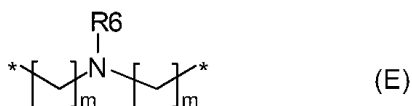


en que,

* indica el sitio de enlace entre la unidad de monómero M y el enlazador L,

- 10 - R_1 representa un grupo -NHCOPh, estando dicho fenilo sustituido con un átomo de oxígeno, de manera que el átomo de oxígeno es el sitio de enlace entre la unidad de monómero y el enlazador L; este grupo se puede designar -NHCOPhO*,
- 15 - un grupo arilo, en particular fenilo, o un grupo heteroarilo, estando dicho grupo sustituido con un grupo elegido entre un átomo de oxígeno divalente de modo que el átomo de oxígeno es el sitio de enlace entre la unidad de monómero y el enlazador L, o un grupo amida -CONH*, de manera que el átomo de nitrógeno es el sitio de unión entre la unidad de monómero y el enlazador L,
- 20 - R_2 representa un grupo alquilo,
- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico,
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o -alquil-COOR₅, representando R₅ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
- L se elige de los radicales que tienen las siguientes fórmulas:

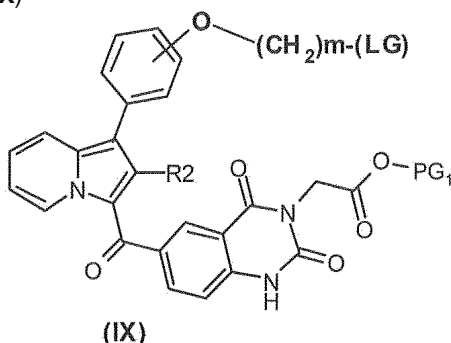




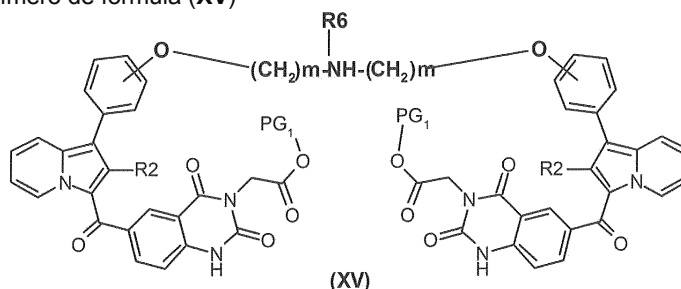
en las que

- * indica el átomo de conexión de L con la unidad de monómero M en el sustituyente R_1 ,
 - n representa un número entero de 0 a 5,
 - 5 - m representa un número entero de 1 a 5,
 - r representa un número entero de 1 a 6,
 - R_2' y R_2'' , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un radical alquilo lineal que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y que puede estar enlazado opcionalmente para formar un anillo,
 - R_6 representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:
 - un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con un grupo elegido entre un grupo hidroxilo, amina o $\text{NR}_6'\text{R}_6''$, eligiéndose R_6' y R_6'' , que pueden ser idénticos o diferentes, de un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) lineal, ramificado o cíclico,
 - un grupo heterocicloalquilo que comprende al menos un heteroátomo elegido de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado,
 - 15 - un grupo $\text{NR}_6'\text{R}_6''$, eligiéndose R_6' y R_6'' , que pueden ser idénticos o diferentes, entre un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) lineal, ramificado o cíclico,
 - un grupo O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, en forma de una base o de una sal por adición con un ácido.
- 20 2. Compuestos agonistas de receptores de FGF de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados por que R_1 representa un grupo -NHCO-PhO^* , -Ph-O^* o Ph-CONH^* , en forma de una base o de una sal por adición con un ácido o con una base.
3. Compuestos agonistas de receptores de FGF de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizados por que R_2 representa un grupo metilo, en forma de una base o de una sal por adición con un ácido o con una base.
- 25 4. Compuestos agonistas de receptores de FGF de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados por que:
 R_3 representa un átomo de hidrógeno,
 R_4 representa un grupo -alquil-COOR₅, representando R_5 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, en forma de una base o de una sal por adición con un ácido o con una base.
- 30 5. Compuestos agonistas de receptores de FGF de fórmula general $\text{M}_1\text{-L-M}_2$ de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, de manera que las unidades de monómero M_1 y M_2 son idénticas.
6. Compuestos agonistas de receptores de FGF correspondientes a la fórmula general $\text{M}_1\text{-L-M}_2$ de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados por que se eligen de los siguientes compuestos:
- 35 - Compuesto 1: ácido 2,2'-{oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxibenceno-3,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]}diacético;
 - Compuesto 2: ácido 2,2'-{oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxibenceno-3,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]}diacético;
 - Compuesto 3: ácido 2,2'-{etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]}diacético;
 - 40 - Compuesto 4: ácido 2,2'-{hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]}diacético;
 - Compuesto 5: ácido 2,2'-{butano-1,4-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]}diacético;
 - Compuesto 6: ácido 2,2'-{hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-3,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]}diacético;
 - 45 - Compuesto 7: ácido 2,2'-{butano-1,4-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-3,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-6,3(2H)-diil)]}diacético;
 - Compuesto 8: ácido 2,2'-{[2-(2-hidroxietoxi)etil]imino}bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2H)-diil)]}diacético;
 - 50 - Compuesto 9: ácido 2,2'-{(etilimino)bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2H)-diil)]}diacético;

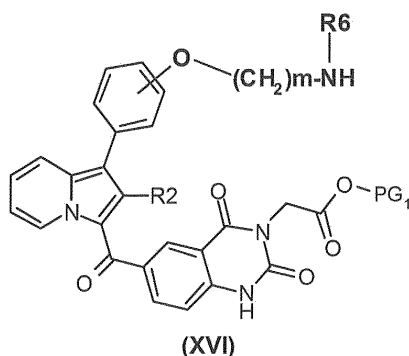
- Compuesto 10: ácido 2,2'-([2-(morfolin-4-il)etil]imino)bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]diacético;
 - Compuesto 11: ácido 2,2'-([2-(4-metil-piperazin-1-il)etil]imino)bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]diacético;
 - 5 - Compuesto 12: ácido 2,2'-([2-(piridin-4-ilmetil)imino]bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]diacético;
 - Compuesto 13: ácido 2,2'-([4-(dimetilamino)encil]imino)bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]diacético;
 - Compuesto 14: ácido 2,2'-([2-(dietilamino)etil]imino)bis[pentano-5,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]diacético;
 - 10 - Compuesto 15: ácido 2,2'-[piperazina-1,4-diilbis[propano-3,1-diiloxibenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]diacético;
 - Compuesto 16: ácido [7-({1-[4-({9-[4-(3-({3-(carboximetil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-7(2*H*)-il]carbonil)-2-metilindolizin-1-il]fenil)-4-hidroxi-4-oxido-9-oxo-3,5-dioxa-8-aza-4λ⁵-fosfanon-1-il]carbamoil}fenil)-2-metilindolizin-3-il]carbonil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)]il]acético;
 - 15 - Compuesto 17: ácido 2,2'-{etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diilcarbamoilbenceno-4,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]diacético;
 - Compuesto 18: ácido 2,2'-{etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diilcarbamoilbenceno-3,1-diil(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]diacético;
 - 20 - Compuesto 19: ácido [7-({1-[3-({9-[3-(3-({3-(carboximetil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-7(2*H*)-il]carbonil)-2-metilindolizin-1-il]fenil)-4-hidroxi-4-oxido-9-oxo-3,5-dioxa-8-aza-4λ⁵-fosfanon-1-il]carbamoil}fenil)-2-metilindolizin-3-il]carbonil)-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)]il]acético;
 - Compuesto 20: ácido 2,2'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxibenceno-3,1-diilcarbonilimino(2-metilindolizina-1,3-diil)carbonil(2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolina-7,3(2*H*)-diil)]diacético.
- 25 7. Procedimiento para preparar un compuesto agonista de receptores de FGF de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que:
- el compuesto de fórmula (IX)



- 30 en el que *m* representa un número entero de 1 a 5, *R*₂ representa un grupo alquilo, *PG*₁ representa un grupo alquilo y *LG* representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo activado, reacciona con una amina *R*₆-NH₂ en presencia de una base para dar el dímero de fórmula (XV)



teniendo *R*₆ el mismo significado que en la reivindicación 6, o bien la amina de fórmula (XVI)



cuando la amina R_6-NH_2 está presente en exceso,

- la amina (XVI) aislada reacciona con una cantidad estequiométrica del compuesto de fórmula (IX) para dar el dímero de fórmula (XV),

- se saponifican los ésteres de fórmula (XV).

8. Medicamento, caracterizado por que comprende un compuesto agonista de receptores de FGF de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal por adición de este compuesto con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto agonista de receptores de FGF de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso como un medicamento.

10. Composición farmacéutica, caracterizada por que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal de este compuesto farmacéuticamente aceptable y también al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Uso de un compuesto agonista de receptores de FGF de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para preparar un medicamento destinado al tratamiento de las consecuencias de la isquemia cardiaca, el tratamiento de enfermedades asociadas con el estrechamiento o la obstrucción de las arterias o de la arteritis, el tratamiento de la angina de pecho, el tratamiento de la tromboangeitis ocluyente, el tratamiento de la aterosclerosis, el tratamiento para inhibir la restenosis post-angioplastia o post-endoarterectomía, el tratamiento de la curación, el tratamiento para la regeneración muscular, el tratamiento para la supervivencia de mioblastos, el tratamiento de la sarcopenia, la pérdida de funcionalidad de los músculos lisos de los esfínteres, el tratamiento de la nocicepción y el tratamiento del dolor crónico, el tratamiento de la neuropatía periférica, el tratamiento para mejorar la supervivencia del injerto de páncreas bioartificial en pacientes diabéticos, el tratamiento para provocar una disminución del colesterol asociada a una disminución de la adiposidad, el tratamiento para mejorar la revascularización del injerto y la supervivencia del injerto, el tratamiento de la degeneración de la retina, el tratamiento de la retinitis pigmentaria, el tratamiento de la osteoartritis, el tratamiento de la pre-eclampsia, el tratamiento de lesiones vasculares y del síndrome de distrés respiratorio agudo, el tratamiento de la protección ósea o el tratamiento para la protección del folículo piloso y la regulación del crecimiento del pelo.

12. Compuesto agonista de receptores de FGF de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso del mismo en el tratamiento de las consecuencias de la isquemia cardiaca, el tratamiento de enfermedades asociadas con el estrechamiento o la obstrucción de las arterias o de la arteritis, el tratamiento de la angina de pecho, el tratamiento de la tromboangeitis ocluyente, el tratamiento de la aterosclerosis, el tratamiento para inhibir la restenosis post-angioplastia o post-endoarterectomía, el tratamiento de la curación, el tratamiento para la regeneración muscular, el tratamiento para la supervivencia de mioblastos, el tratamiento de la sarcopenia, la pérdida de funcionalidad de los músculos lisos de los esfínteres, el tratamiento de la nocicepción y el tratamiento del dolor crónico, el tratamiento de la neuropatía periférica, el tratamiento para mejorar la supervivencia del injerto de páncreas bioartificial en pacientes diabéticos, el tratamiento para provocar una disminución del colesterol asociada a una disminución de la adiposidad, el tratamiento para mejorar la revascularización del injerto y la supervivencia del injerto, el tratamiento de la degeneración de la retina, el tratamiento de la retinitis pigmentaria, el tratamiento de la osteoartritis, el tratamiento de la pre-eclampsia, el tratamiento de lesiones vasculares y del síndrome de distrés respiratorio agudo, el tratamiento de la protección ósea o el tratamiento para la protección del folículo piloso y la regulación del crecimiento del pelo.