QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

1. EXPEDIENTE N° 04-98197

1. TÍTULO "NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA 1,2,3 SUSTITUIDA, INHIBIDORES DE FGFS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 471/04

1. SOLICITANTE SANOFI – SYNTHELABO

DOMICILIO PARIS FRANCIA

4. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

2. BOGOTÁ,D.C. 1 OCT 2004 T.P. 53.215

ORMA P 10)

55

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04098197 Folios: 383
Fecha (DMA): 2004-10-01 16:22:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **SANOFI-SYNTHELABO** Dirección: 174 Avenue de France, F-75013, Paris, Francia. Nacionalidad o Domicilio: París, Francia Lugar de Constitución: Francia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número_____
③ REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BADORC, Alain; BONO, Francoise; BORDES, Marie-Francoise; GUILLO, Nathalie y HERBERT, Jean-Marc. Dirección: 1, rue Lacanal, F-31120 Roquettes; 21, rue Philadelphe de Gerde, F-31300 Toulouse; 367, impasse d'Enroux, F-31860 Labarthe sur Leze; 66, quai de Tounis, F-31000 Toulouse y 10, rue de l'Amandier, F-31170 Tournefeuille, Francia. Nacionalidad o Domicilio: Francia	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR03/01030 Fecha: 02-04-03

Publicación Internacional No. WO 03/084956 A1 Fecha: 16-10-03

⑥ Título (54) **"NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA 1,2,3 SUSTITUIDA, INHIBIDORES DE LOS FGFS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN"**

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 471/04 A61K 31/407

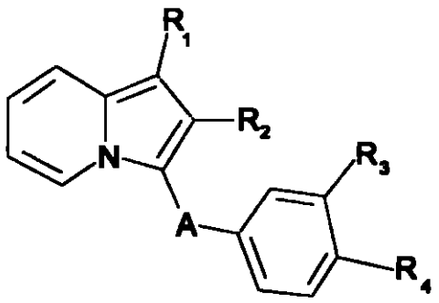
⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	FR	04-04-02	02/04220

⑨ Comprobante de Pago No. 04 - 74.993 Fecha: 22-09-04

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Anexos de Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación con su traducción, Capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción, Opinión Escrita con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713. T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE COMERCIO
Radicacion : 04098197 00000000 Folios: 383
Fecha (MM): 2004-10-01 16:22:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 74,993
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	24585990	22/09/2004	18,196,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

8

Se retiran folios 4-8 (fayetas y extracto publicación)

3

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	04098197	No de Folio
		No de Unidades	1
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

un sobre q/ contiene arte final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 03/01030

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 A 61P35/00 A61P9/00 A61P29/00
//(C07D471/04, 221:00, 209:00)
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	W0 00 71129 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 30 de Noviembre de 2000 (2000-11-30) Resumen; reivindicación 1-10	1,7,8
A	EP 0 235 111 A (SANOFI SA) 2 de Septiembre de 1987 (1987-09-02) citado en la solicitud página 3, línea 21 – línea 30; reivindicación 1	1,8,9
A	EP 0 097 636 A (SANOFI SA) 4 de Enero de 1984 (1984-01-04) citado en la solicitud Página 2, línea 9- linea 18;	1,8,9

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.
☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
9 de Septiembre de 2003	19/09/2003
Nombre y dirección de correo de la Autoridad encargada de la Búsqueda Internacional Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Teléfono No. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Facsímil No. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Alfaro Faus, I

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 03/01030

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
W0 0071129 A	30-11-2000	AU 4852400 A	12-12-2000
		BR 0010482 A	23-04-2002
		CA 2373990 A1	30-11-2000
		CN 1351498 T	29-05-2002
		CZ 20014169 A3	16-10-2002
		EP 1183033 A1	06-03-2002
		HU 0301005 A2	28-07-2003
		JP 2003500359 T	07-01-2003
		NO 20015650 A	20-11-2001
		WO 0071129 A1	30-11-2000
EP 0235111 A	02-09-1987	FR 2594438 A1	21-08-1987
		AT 62485 T	15-04-1991
		AU 587525 B2	17-08-1989
		AU 6884687 A	20-08-1987
		BE 1006666 A4	16-11-1994
		CA 1310965 C	01-12-1992
		CZ 8700977 A3	17-07-1996
		DD 264436 A5	01-02-1989
		DE 3769174 D1	16-05-1991
		DK 74087 A	15-08-1987
		EP 0235111 A1	02-09-1987
		ES 2040276 T3	16-10-1993
		FI 870629 A,B	15-08-1987
		GR 3001883 T3	23-11-1992
		HU 43604 A2	30-11-1987
		IE 59656 B1	09-03-1994
		IL 81358 A	10-03-1991
		JP 2547004 B2	23-10-1996
		JP 62192380 A	22-08-1987
		LT 2140 R3	15-09-1993
		LT 2141 R3	15-09-1993
		LV 5090 A3	10-06-1993
		LV 5106 A3	10-06-1993
		NO 870579 A,B	17-08-1987
		NZ 219274 A	26-04-1989
		OA 8481 A	29-07-1988
		PH 24830 A	30-10-1990
		PL 264078 A1	21-07-1998
		PL 153650 B1	31-05-1991
		PT 84277 A,B	01-03-1987
		SK 97787 A3	02-12-1998
		SU 1486064 A3	07-06-1989
		SU 1528321 A3	07-12-1989
		US 4957925 A	18-09-1990
		US 5017579 A	21-05-1991
		US 4994474 A	19-02-1991
		US 5039700 A	13-08-1991
		US 5147878 A	15-09-1992
		US 5182291 A	26-01-1993
		US 5215988 A	01-06-1993
		YU 21287 A1	31-08-1988
		YU 46588 A1	31-08-1989
		ZA 8700471 A	28-09-1988
EP 0097636 A	04-01-1984	FR 2528845 A1	23-12-1983
		AT 15042 T	15-09-1985
		AU 553758 B2	24-07-1986

6

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 03/01030

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
EP 0097636 A		AU	1542483 A	20-12-1984
		BE	897059 A1	16-12-1983
		CA	1195979 A1	29-10-1985
		CS	8304401 A2	13-06-1985
		DD	210046 A5	30-05-1984
		DE	3360609 D1	26-09-1985
		DK	276183 A,B	18-12-1983
		EP	0097636 A1	04-01-1984
		ES	8403900 A1	01-07-1984
		FI	832209 A,B	18-12-1983
		GR	78285 A1	26-09-1984
		HU	189298 B	30-06-1986
		IE	55429 B1	12-09-1990
		IL	68778 A	31-10-1986
		JP	1706282 C	27-10-1992
		JP	3072072 B	15-11-1991
		JP	59080682 A	10-05-1984
		KR	8701065 B1	27-05-1987
		NO	832176 A,B	19-12-1983
		NZ	204608 A	13-09-1985
		PT	76876 A,B	01-07-1983
		SU	1194272 A3	23-11-1985
		US	4499095 A	12-02-1985
		YU	133183 A1	28-02-1986
		ZA	8303875 A	29-02-1984

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/01030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00 A61P9/00 A61P29/00
//(C07D471/04,221:00,209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 00 71129 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 30 November 2000 (2000-11-30) abstract; claims 1,10	1,7,8
A	EP 0 235 111 A (SANOFI SA) 2 September 1987 (1987-09-02) cited in the application page 3, line 21 - line 30; claim 1	1,8,9
A	EP 0 097 636 A (SANOFI SA) 4 January 1984 (1984-01-04) cited in the application page 2, line 9 - line 18	1,8,9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 September 2003	19/09/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Alfaro Faus, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 03/01030

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0071129 A	30-11-2000	AU	4852400 A	12-12-2000
		BR	0010482 A	23-04-2002
		CA	2373990 A1	30-11-2000
		CN	1351498 T	29-05-2002
		CZ	20014169 A3	16-10-2002
		EP	1183033 A1	06-03-2002
		HU	0301005 A2	28-07-2003
		JP	2003500359 T	07-01-2003
		NO	20015650 A	20-11-2001
		WO	0071129 A1	30-11-2000
EP 0235111 A	02-09-1987	FR	2594438 A1	21-08-1987
		AT	62485 T	15-04-1991
		AU	587525 B2	17-08-1989
		AU	6884687 A	20-08-1987
		BE	1006666 A4	16-11-1994
		CA	1310965 C	01-12-1992
		CZ	8700977 A3	17-07-1996
		DD	264436 A5	01-02-1989
		DE	3769174 D1	16-05-1991
		DK	74087 A	15-08-1987
		EP	0235111 A1	02-09-1987
		ES	2040276 T3	16-10-1993
		FI	870629 A ,B,	15-08-1987
		GR	3001883 T3	23-11-1992
		HU	43604 A2	30-11-1987
		IE	59656 B1	09-03-1994
		IL	81358 A	10-03-1991
		JP	2547004 B2	23-10-1996
		JP	62192380 A	22-08-1987
		LT	2140 R3	15-09-1993
		LT	2141 R3	15-09-1993
		LV	5090 A3	10-06-1993
		LV	5106 A3	10-06-1993
		NO	870579 A ,B,	17-08-1987
		NZ	219274 A	26-04-1989
		OA	8481 A	29-07-1988
		PH	24830 A	30-10-1990
		PL	264078 A1	21-07-1988
		PL	153650 B1	31-05-1991
		PT	84277 A ,B	01-03-1987
		SK	97787 A3	02-12-1998
		SU	1486064 A3	07-06-1989
		SU	1528321 A3	07-12-1989
		US	4957925 A	18-09-1990
		US	5017579 A	21-05-1991
		US	4994474 A	19-02-1991
		US	5039700 A	13-08-1991
		US	5147878 A	15-09-1992
		US	5182291 A	26-01-1993
		US	5215988 A	01-06-1993
		YU	21287 A1	31-08-1988
		YU	46588 A1	31-08-1989
		ZA	8700471 A	28-09-1988
EP 0097636 A	04-01-1984	FR	2528845 A1	23-12-1983
		AT	15042 T	15-09-1985
		AU	553758 B2	24-07-1986

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 03/01030

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0097636 A		AU 1542483 A	20-12-1984
		BE 897059 A1	16-12-1983
		CA 1195979 A1	29-10-1985
		CS 8304401 A2	13-06-1985
		DD 210046 A5	30-05-1984
		DE 3360609 D1	26-09-1985
		DK 276183 A ,B,	18-12-1983
		EP 0097636 A1	04-01-1984
		ES 8403900 A1	01-07-1984
		FI 832209 A ,B,	18-12-1983
		GR 78285 A1	26-09-1984
		HU 189298 B	30-06-1986
		IE 55429 B1	12-09-1990
		IL 68778 A	31-10-1986
		JP 1706282 C	27-10-1992
		JP 3072072 B	15-11-1991
		JP 59080682 A	10-05-1984
		KR 8701065 B1	27-05-1987
		NO 832176 A ,B,	19-12-1983
		NZ 204608 A	13-09-1985
		PT 76876 A ,B	01-07-1983
		SU 1194272 A3	23-11-1985
		US 4499095 A	12-02-1985
		YU 133183 A1	28-02-1986
		ZA 8303875 A	29-02-1984

ANEXOS DEL REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

1- W0 00/71129 A1

2- EP 0 235 111 A1

3- EP 0 097 636 A1

RAPPORT DE RECHERCHE

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
30 November 2000 (30.11.2000)

PCT

(10) International Publication Number
WO 00/71129 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/53, C07D 487/04

(21) International Application Number: PCT/US00/13420

(22) International Filing Date: 16 May 2000 (16.05.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/135,265 21 May 1999 (21.05.1999) US
60/193,727 31 March 2000 (31.03.2000) US

(71) Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors: HUNT, John, T.; 7 Skyfield Drive, Princeton, NJ 08540 (US). BHIDE, Rajeev, S.; 156 Barnsbury Road, Langhorne, PA 19047 (US). BORZILLERI, Robert, M.; 222 Riverwoods Drive, New Hope, PA 18938 (US). QIAN, Ligang; 11 Coventry Lane, Hopewell, NJ 08525 (US).

(74) Agents: BABCOCK, Timothy, J. et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

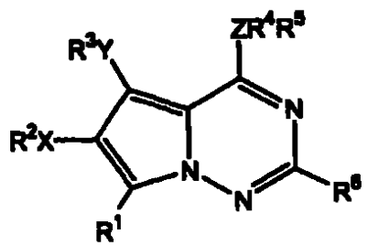
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *With international search report.*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 00/71129 A1

(54) Title: PYRROLOTRIAZINE INHIBITORS OF KINASES



(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof. The formula (I) compounds inhibit the tyrosine kinase activity of growth factor receptors such as VEGFR-2, FGFR-1, PDGFR, HER-1, HER-2, thereby making themuseful as anti-cancer agents. The formula (I) compounds are also useful for the treatment of other diseases associated with signal transduction pathways operating through growth factor receptors.

SDOCID: <WO__0071129A1_I_>

PYRROLOTRIAZINE INHIBITORS OF KINASES

Related Applications

This application claims priority benefit under Title 35 § 119(e) of United States provisional Application No. 60/135,265, filed May 21, 1999, and United States provisional Application No. 60/193,727, filed March 31, 2000.

Field of the Invention

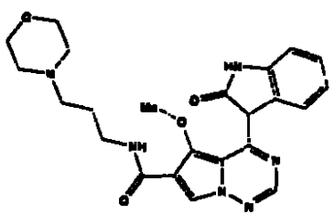
This invention relates to compounds that inhibit the tyrosine kinase activity of growth factor receptors such as VEGFR-2, FGFR-1, PDGFR, HER1, and HER2, thereby making them useful as anti-cancer agents. The compounds are also useful in the treatment of diseases, other than cancer, which are associated with signal transduction pathways operating through growth factor receptors such as VEGFR-2.

Background of the Invention

Normal angiogenesis plays an important role in a variety of processes including embryonic development, wound healing, obesity and several components of female reproductive function. Undesirable or pathological angiogenesis had been associated with disease states including diabetic retinopathy, psoriasis, cancer, rheumatoid arthritis, atheroma, Kaposi's sarcoma and haemangioma (Fan et al, 1995, Trend Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). Alteration of vascular permeability is thought to play a role in both normal and pathophysiological processes (Cullinan-Bove et al, 1993,, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993 Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324).

Receptor tyrosine kinases (RTKs) are important in the transmission of biochemical signals across the plasma membrane of cells. These transmembrane molecules characteristically consist of an extracellular ligand-binding domain connected through a segment in the plasma membrane to an intracellular tyrosine kinase domain. Binding of ligand to the receptor results in stimulation of the receptor-associated tyrosine kinase activity that leads to phosphorylation of tyrosine residues on both the receptor and other intracellular proteins, leading to a variety of cellular responses. To date, at least nineteen distinct RTK subfamilies, defined by

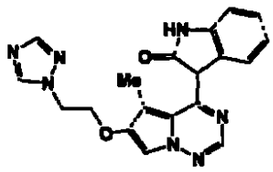
3OCID: <WO__0071129A1_I_>



4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methoxy-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide

Compound A of Example 128 was converted to the title compound by the procedure same as that for Example 126 except N-[3-(4-morpholinyl)propylamine was used. MS: $(M+H)^+ = 451$.

Example 130



1,3-Dihydro-3-[5-methyl-6-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-2H-indol-2-one

A) 4-Phenoxy-5-methyl-6-carbomethoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine

To a solution of phenol (705 mg, 7.5 mmol) in a mixture of THF (10 mL) and DMF (10 mL), was added NaH (60% in oil, 300 mg, 7.5 mmol). After 30 min, Example 27 (675 mg, 3.0 mmol) was added. After 1 h, the solvent was removed and the residue was poured into 5% aqueous K_2CO_3 solution. The precipitate was collected, washed with water, and dried in vacuo to afford Compound A as white solid (800 mg, 94%). MS: $(M+H)^+ = 284$

B) 4-Phenoxy-5-methyl-6-hydroxymethylpyrrolo[2,1-f] [1,2,4]triazine

To a solution of Compound A (700 mg, 2.47 mmol) in toluene (20 mL) at –60 °C, was added DIBAL (1.5 M in toluene, 6 mmol). After stirring at 0 °C for 1 h, aqueous 1N HCl (30 mL) was added and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was then diluted with dichloromethane (DCM). The organic layer was separated, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 2 % MeOH in DCM) to afford Compound B as a solid (610 mg, 96%). MS: $(M+H)^+ = 256$

C) 4-Phenoxy-5-methylpyrrolo[2,1-f] [1,2,4]triazine-6-carboxaldehyde

«DOCID: <WO__0071129A1_I_>

A mixture of Compound B (500 mg, 1.96 mmol) and MnO_2 (3.0 g) in toluene (30 mL) was heated at 60 °C for 1 h. After cooling to rt, the mixture was filtered through a pad of silica gel and washed with ethyl acetate. After concentration in vacuo, Compound C was obtained as a white solid (420 mg, 85%). MS: $(M+H)^+ = 254$

D) 4-Phenoxy-5-methyl-6-hydroxypyrrolo[2,1-f] [1,2,4]triazine

A mixture of Compound C (708 mg, 2.8 mmol) and m-CPBA (55-85% pure, 800 mg) in dichloroethane (50 mL) was stirred at rt for 15 hrs. Another portion of m-CPBA (250 mg) was added. After 4 h, the mixture was diluted with DCM and washed with aqueous $NaHCO_3$ solution. The organic layer was concentrated and the residue was diluted with MeOH and stirred with K_2CO_3 (250 mg) for 1 h. The mixture was concentrated and the residue was diluted with DCM, washed with 2 % aqueous citric acid, dried ($MgSO_4$). The product was purified by flash column chromatography (4% MeOH in DCM) to afford Compound D (245 mg, 36%) as white solid and Compound C (300 mg, 42%) was recovered. MS: $(M+H)^+ = 242$

E) 4-Phenoxy-5-methyl-6-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy]pyrrolo[2,1-f] [1,2,4]triazine

The solution of Compound D (40 mg, 0.16 mmol) in a mixture of DMF (2 mL) and THF (1 mL) was treated with NaH (60 % in oil, 0.18 mmol). After 20 min, 2-(1H-1,2,-triazol-1-yl)ethyl mesylate (80 mg, 0.27 mmol) was added. The mixture was stirred at rt for 1 h, and at 80 °C for 2 hr. The mixture was then cooled, diluted with DCM, washed with aqueous NaH_2PO_4 solution, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 100% DCM to 5% MeOH in DCM) to yield Compound E (17 mg, 32%) as white solid. MS: $(M+H)^+ = 337$

F) 5-Methyl-6-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy]pyrrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-4(3H)-one

A mixture of Compound E (15 mg, 0.045 mmol) in ethanol (10 mL) and HCl (1N, 5 mL) was heated at 80 °C in a sealed tube for 4 h. The mixture was cooled and the volatiles were removed in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (5% MeOH in DCM) to give a white solid (10 mg, 86%). MS: $(M+H)^+ = 261$.

G) 4-Chloro-5-methyl-6-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy]pyrrolo[2,1-f] [1,2,4]triazine

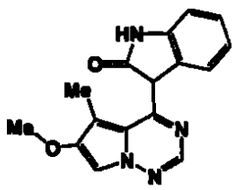
ISOCID: <WO__0071129A1_I_>

A mixture of Compound F (10 mg, 0.04 mmol) and $POCl_3$ and DIPEA (8 mL) was heated at 90 °C in a sealed tube for 1 h. The volatiles were removed in vacuo. The residue was diluted with DCM, washed with ice-cold aqueous $NaHCO_3$ solution, dried ($MgSO_4$) and concentrated. After removal of solvent, Compound G was obtained as a yellow solid 10 (10 mg, 100%). It was used without further purification.

H) 1,3-Dihydro-3-[5-methyl-6-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-2H-indol-2-one

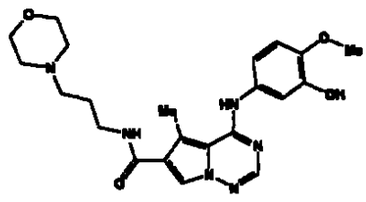
A solution of oxindole (65 mg, 0.5 mmol) in DMF (2 mL) was purged with argon. NaH (60% in oil, 20 mg, 0.5 mmol) followed by Compound G (10 mg, 0.04 mmol) were added to the reaction mixture. After 2 h, acetic acid (50 mL) was added to quench the reaction. The volatiles were removed in vacuo and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 5% MeOH in DCM) to give the title compound as an orange solid (6 mg, 42%). MS: $(M+H)^+ = 376$.

Example 131



Procedure described for Example130 was used except in Step E, iodomethane was used and the reaction mixture was stirred at rt. MS: $(M+H)^+ = 295$.

Example 132



4-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide

A) 5-Methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one-6-carboxylic acid

To a solution of the Compound C of Example 19 (1.035 g, 5.00 mmol) in a mixture of tetrahydrofuran/methanol/water (50 mL, 3:1:1) was added lithium hydroxide (2.062 g, 49.1 mmol). The reaction mixture was stirred at 55 °C for 12 h, then cooled to 0 °C

SDOCID: <WO___0071129A1_I_>

and neutralized by 3N HCl. The organic solvents were removed and the aqueous solution brought to pH 4 with 1 N HCl. The resulting precipitate was filtered, rinsed with cold water and air dried to afford the Compound A as an off-white solid (0.965 g, 100%).

B) 4-Chloro-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide

A suspension of Compound A (2.00 g, 10.4 mmol) in phosphorous oxychloride (8 mL) was stirred at 100 °C over 4 h. The solvent was removed *in vacuo* using toluene to assist in the removal. The resulting green solid was suspended in acetonitrile (20 mL) at 0 °C and treated with sufficient triethylamine (5 mL) to bring the solution to pH 10. 4-(3-aminopropyl)morpholine (1.5 mL, 10.3 mmol) was added and the solution was allowed to stir at ambient temperature over 1 h. The reaction mixture was poured into saturated sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the volatiles were removed *in vacuo* to afford Compound B as a yellow solid (1.75 g, 50%). It was used without further purification.

C) 4-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide

To a solution of Compound B (25.5 mg, 0.075 mmol) in DMF (1 mL) was added 5-amino-2-methoxyphenol (21 mg, 0.15 mmol). After 4 h at rt the volatiles were removed *in vacuo*. Chromatography on silica gel eluting with a gradient of 2 to10% methanol in dichloromethane yielded a white solid. This material was suspended in acetonitrile (1 mL) and dichloromethane (1 mL) and treated with 1 N hydrogen chloride in diethyl ether to afford the HCl salt of the title compound as a grey solid (21 mg, 58%). MS: $(M+H)^+ = 441$.

Example 133

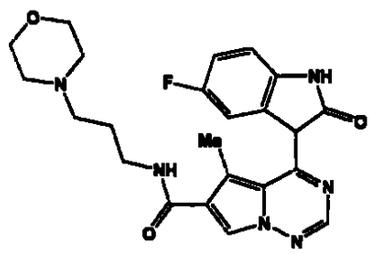
The following two compounds were prepared by treatment of compound B of Example 132 and appropriate amine using the procedure described for the synthesis of Example 132.

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-[(4-Bromophenyl)amino]-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide.

SDOCID: <WO__0071129A1_I_>

Example 134



4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide

To a solution of 5-fluoro oxindole (36 mg, 0.24 mmol) in DMF (1 mL) was added NaH (5.9 mg, 0.23 mmol). After 30 min at rt, a solution of Compound B of Example 132 (24 mg, 0.072 mmol) in DMF (1 mL) was added and the resulting mixture was stirred at ambient temperature over 1 h. The solvent was removed *in vacuo* and the mixture was purified by RP HPLC. The methanol in the desired HPLC fractions was removed *in vacuo* and the resulting aqueous solution neutralized using saturated sodium bicarbonate solution, then extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the volatiles were removed *in vacuo*. The solid obtained was dissolved in acetonitrile/MeOH and treated with 1 N HCl in diethyl ether. The mixture was stirred at ambient temperature over 1 h and the solvents removed *in vacuo*. The HCl salt of the title compound was obtained as an orange solid (18 mg, 51%). MS: $(M+H)^+ = 453$.

Example 135

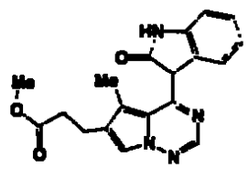
The following two compounds were prepared by treatment of compound B of Example 132 with appropriately substituted oxindole using the procedure described for the synthesis of Example 134.

4-(6-Fluoro-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-[5-(Aminosulfonyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl]-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide.

Example 136

SDOCID: <WO__0071129A1_I_>



4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-propanoic acid methyl ester

A) 4-Phenoxy-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-propenoic acid methyl ester.

DBU (1.42 mL, 9.49 mmol) was added to a solution of the Compound C of Example 130 (600 mg, 2.37 mmol) and methyl diethylphosphonoacetate (1.74 mL, 9.49 mmol) in 1,2-dichlorocthane (20 mL). After stirring at rt overnight, the reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with aqueous 2% citric acid, brine, dried ($MgSO_4$). and concentrated. The organic extract was concentrated and the residue was purified by chromatography on silica gel and elution with 20% ethyl acetate (EtOAc)/DCM to afford a white solid (710 mg. 97%). MS: $(M+H)^+ = 310$.

B) 4-Hydroxy-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-propanoic acid methyl ester.

Pd/C (10%, 70 mg) was added to a solution of the Compound A (710 mg, 2.30 mmol) in a solvent mixture EtOAc/MeOH/THF/AcOH (100 mL/100 mL/20 mL/2 mL). The suspension was stirred under hydrogen for 2h. The reaction mixture was passed through Celite, the Celite was washed with MeOH and the filtrate was concentrated in vacuo to give crude product. Trituration with hexanes afforded Compound B as a white solid (430 mg, 88%). MS:$(M+H)^+ = 236$.

C) 4-Chloro-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-propanoic acid methyl ester.

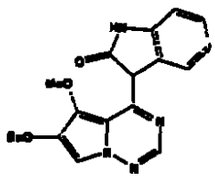
A mixture of diisopropylethylamine (0.24 mL, 1.4 mmol), Compound B (220 mg, 0.94 mmol) and $POCl_3$ (3 mL) was heated in a sealed bottle at 80 °C. After 2 h, the mixture was cooled down to rt and concentrated in vacuo to give a residue. The residue was partitioned between DCM and aqueous $NaHCO_3$ solution. The DCM layer was separated, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to give a dark green solid. Purification by chromatography on silica gel and elution with 20% EtOAc/DCM afforded yellow solid (220 mg, 92%). MS: $(M+H)^- = 254$.

SDOCID: <WO__0071129A1_I_>

D) 4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-propanoic acid methyl ester.

NaH (60% in oil, 28 mg, 0.71 mmol) was added to a solution of oxindole (94 mg, 0.71 mmol) in DMF (2 mL) under argon and the mixture was stirred for 10 min. Compound C (60 mg, 0.24 mmol) was added to the solution. After 1 h at rt, the reaction was quenched by the addition of acetic acid and diluted with DCM. The organic solution was washed with water, dried ($MgSO_4$), and concentrated in vacuo to give crude product. Purification by chromatography on silica gel and elution with 20% EtOAc/DCM afforded the title compound as a pure yellow solid (78 mg, 94%). MS: $(M+H)^+ = 351$.

Example 137



1,3-Dihydro-3-[5-methoxy-6-(phenylmethoxy)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-2H-indol-2-one

A) 4-Hydroxy-5-methoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-methanol

Compound F of Example 96 (3.56 g, 15 mmol) was combined with lithium tri-*tert*-butoxyaluminohydride (1 M solution in THF, 60 mL, 60 mmol) and heated at reflux overnight. The reaction mixture was allowed to cool to rt and quenched with 1 N aqueous HCl. The mixture was concentrated to remove volatiles and the remaining material was combined with 100 g of silica gel and applied to a flash silica gel column which was eluted with ethyl acetate to provide 2.65 g (90%) of compound A. MS: $[M+H]^+ = 196$.

B) 2,2-Dimethylpropanoic acid [6-(hydroxymethyl)-5-methoxy-4-oxopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-3(4H)-yl]methyl ester

Compound A (195 mg, 1 mmol) was dissolved in 1.5 mL of N,N-dimethylformamide. Sodium hydride (60% in oil, 48 mg, 1.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 0.5 hr. Chloromethyl pivalate (181 mg, 1.2 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 hr. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined extracts were dried (Na_2SO_4), concentrated *in vacuo* and purified by flash column chromatography on silica gel eluting with 33%

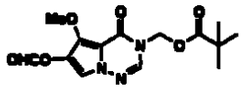
ISDOCID: <WO__0071129A1_I_>

ethyl acetate in hexanes to provide 260 mg (84%) of compound B as a solid. MS: $[M+H]^+ = 310$.

C) 2,2-Dimethylpropanoic acid [6-formyl-5-methoxy-4-oxopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-3(4H)-yl]methyl ester

Compound B (740 mg, 2.39 mmol) was suspended in toluene (10 mL) with manganese dioxide (835 mg, 9.6 mmol) and heated at 100°C for 3 hr. The reaction mixture was cooled to rt, filtered, and the precipitate was washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide 660 mg (90%) of compound C as a solid. MS: $[M+H]^+ = 308$.

D) 2,2-Dimethylpropanoic acid [6-formyloxy-5-methoxy-4-oxopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-3(4H)-yl]methyl ester



Compound C (660 mg, 2.15 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and m-chloroperoxybenzoic acid (57%, 745 mg, 2.46 mmol) was added with $MgSO_4$ (2.0 g) and the reaction mixture was stirred at rt for 5 hr. The mixture was filtered and the filtrate was washed with aqueous $NaHCO_3$ solution twice, dried ($MgSO_4$), and concentrated to provide 680 mg (98%) of compound D as a solid. MS: $[M+H]^+ = 324$.

E) 2,2-Dimethylpropanoic acid [5-methoxy-4-oxo-6-(phenylmethoxy)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-3(4H)-yl]methyl ester

Compound D (680 mg, 2.10 mmol, 1 eq) was dissolved in acetone (10 mL) foloowed by the addition of benzyl bromide (430 mg, 2.5 mmol) and K_2CO_3 (1.0 g, 7.25 mmol). The reaction mixture was stirred at 60°C for 10 hr, cooled to rt, and filtered. The filtrate was concentrated and purified by flash silica gel chromatography eluting with 25% ethyl acetate in hexanes to provide 485 mg (60%) of E as a gel. MS: $[M+H]^+ = 386$;

F) 5-Methoxy-6-(phenylmethoxy)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one

Compound E (65 mg, 0.17 mmol) was stirred at rt in a mixture of methanol (1 mL) and ammonium hydroxide (0.2 mL) for 6 hrs. The mixture was concentrated *in vacuo*, dissolved in CH_2Cl_2, and purified by flash silica gel chromatography eluting with

SDOCID: <WO__0071129A1_I_>

33% ethyl acetate in hexanes to provide 45 mg (97%) of compound F as a solid. MS: $[M+H]^+ = 272$.

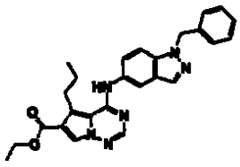
G) 4-Chloro-5-methoxy-6-(phenylmethoxy)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine

Compound F (44 mg, 0.16 mmol) was stirred with $POCl_3$ (0.5 mL) at 60°C for 3 hr. The mixture was concentrated *in vacuo*, dissolved in CH_2Cl_2 (2 mL), and stirred with solid $NaHCO_3$ for 10 min. The mixture was filtered and concentrated to provide 46 mg (99%) of compound G as a solid. MS: $[M+H]^+ = 286$ (replacement of Cl by OCH_3 upon standing in methanol); R.T.=3.265 min (YMC S5 ODS column 4.6 x 50 mm, 10-90% aqueous methanol over 4 minutes containing 0.2% phosphoric acid, 4 mL/min, monitoring at 220 nm); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.01 (s, 1H), 7.45-7.30 (m, 6 H), 5.15 (s, 2H), 4.03 (s, 3H).

H) 1,3-Dihydro-3-[5-methoxy-6-(phenylmethoxy)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-2H-indol-2-one

To a suspension of NaH (60% in oil, 19.2 mg, 0.48 mmol) in of N,N-dimethylformamide (0.5 mL) was added oxindole (63.4 mg, 0.48 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 hr at rt. Compound G (38 mg, 0.16 mmol, 1 eq) was added, and the mixture was stirred for 1 hr more. The mixture was diluted with water and filtered. The resulting solid material was triturated with methanol and dried to provide 38 mg (62%) of the title compound. MS: $[M+H]^+ = 387$; ^1H NMR (*d*-DMSO): δ 12.83 (br s, 1H), 10.64 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50-7.31 (m, 6H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.55 (s, 3H).

Example 138



4-[[1-(Phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]-5-propylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester

A) 3-Propylpyrrole-2,4-dicarboxylic acid diethyl ester

Ethyl isocyanoacetate (4.52 g, 40.0 mmol) was combined with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (6.09 g, 40.0 mmol) in THF (120 mL). The mixture was warmed to 45°C and butyraldehyde (1.44 g, 20.0 mmol) was added in THF (120

ISDOCID: <WO___0071129A1_I_>

mL) over 30 min. The reaction mixture was stirred at 50°C for 1.5 hr and then was allowed to cool to rt overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting brown oil was dissolved in of ethyl acetate (100 mL) and washed with of water (75 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with 0.1 N aqueous HCl (2 x 100 mL) and water (75 mL), dried (Na_2SO_4)and concentrated *in vacuo* to provide 4.270 g (84%) of compound A as a brown oil which was used without further purification. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.17 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.33 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.27 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.07-3.04 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 6H), 0.98-0.95 (m, 3H).

B) 1-Amino-3-propylpyrrole-2,4-dicarboxylic acid diethyl ester

To a suspension of NaH (60% in oil, 0.96 g, 24 mmol) in N,N-dimethylformamide (100 mL) was added compound A (3.06 g, 12 mmol). After 20 min at rt, diphenyl phosphoryl hydroxylamine (5.56 g, 24 mmol) was added, and the mixture was stirred for additional 3 hr. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was dissolved in ethyl acetate and washed with pH 7 phosphate buffer. The organic extracts were dried (Na_2SO_4) and purified by flash chromatography on silica gel eluting with 20% ethyl acetate in hexanes to provide 2 g (63%) of compound B. MS: $[M+H]^+$= 269.2.

C) 5-Propylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one-6-carboxylic acid ethyl ester

Compound B (2 g, 7 mmol) was combined with formamide (4.53 g, 100 mmol) and stirred at 160°C for 7 hr. The reaction mixture was allowed to cool to rt. Ice was added to the mixture and the resulting precipitate was filtered off and dried to afford 1.6 g (86%) of compound C. MS: $[M-H]^-$ = 247.9.

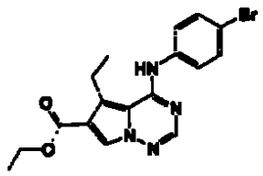
D) 4-[[1-(Phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]-5-propylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester

Compound C (19 mg, 0.076 mmol) was stirred with $POCl_3$ (0.5 mL) at 100°C for 4 hr under Argon. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. CH_3CN (2.50 mL) was added followed by 5-amino-1-benzyl-1H-indazole (25 mg, 0.114 mmol). After 16 hr at rt the mixture was diluted with of ethyl acetate (50 mL) and washed with saturated aqueous $NaHCO_3$. The combined organic washes were dried (Na_2SO_4), concentrated *in vacuo*, and purified by flash chromatography on silica gel eluting with 40% ethyl acetate in hexanes to provide 20 mg (58%) of the title compound as a yellow-brown

ISDOCID: <WO__0071129A1_I_>

oil. MS: $[M+H]^+$= 455.2; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45-7.19 (m, 7H), 5.61 (s, 2H), 4.35 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.29 (t, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.11 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

Example 139



4-[(4-Bromophenyl)amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester

A) 3-Ethylpyrrole-2,4-dicarboxylic acid diethyl ester

Ethyl isocyanoacetate (50.67 g, 0.448 mol, 2 eq) was combined with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (68.2 g, 0.45 mol) in 1.0 L of tetrahydrofuran. The mixture was warmed to 50°C and propanal (13 g, 0.224 mol, 1 eq) was added in 250 mL of tetrahydrofuran. The reaction was stirred at 50°C for 2 hrs. The mixture was allowed to cool to rt and stirred overnight. The solvent was removed *in vacuo*. The resulting brown oil began to crystallize upon standing. The material was triturated with ether, and the resulting solid was collected by filtration and dried to provide (14.0 g, 26%) of compound A as a brown solid. Additional material (18.3 g, 34%) was obtained upon concentration of the mother liquor. MS: $[M+H]^+$= 240.

B) 5-Ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one-6-carboxylic acid ethyl ester

Compound A (13.8 g, 57.8 mmol) was converted to compound B (8 g,58%) as a pale yellow solid using the procedure described for the preparation of compound C from compound A in Example 138. MS: $[M+H]^+$= 235.0

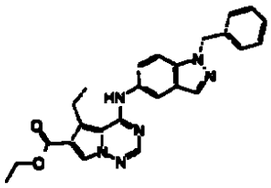
C) 4-[(4-Bromophenyl)amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester

Compound B (210 mg, 0.893 mmol) was stirred with $POCl_3$ (5 mL) at 100°C for 5.5 hr under Argon. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Toluene (5 mL) was added to the residue and then removed *in vacuo*. CH_3CN (5 mL) was then added followed by 4-bromoaniline (460 mg, 2.68 mmol). After14 hr at rt the reaction mixture was poured into saturated aqueous $NaHCO_3$ and extracted with ethyl acetate (3 x 75 mL). The combined organic washes were dried (Na_2SO_4), concentrated *in*

SDOCID: <WO___0071129A1_I_>

vacuo, and purified by flash chromatography on silica gel eluting with 40% ethyl acetate in hexanes to provide 320 mg (92%) of the title compound as a white crystalline solid. MS: $[M+H]^+$= 389.1; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.35 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.29 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.41-1.37 (m, 6H).

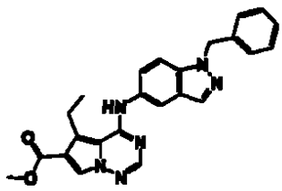
Example 140



4-[[1-(Phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester

The title compound was prepared from compound B of Example 139 using the process described for the preparation of example 139 except 5-amino-1-benzyl-1H-indazole was used to add to the chloroimidate. MS: $(M+H)^+$ = 441.24

Example 141

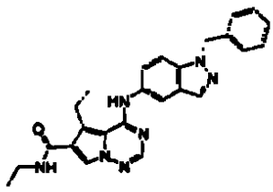


5-Ethyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester

Sodium methoxide was generated by addition of NaH (0.163 g, 6.8 mmol) to anhydrous methanol (15 mL) under Argon at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 20 min. Example 140 (30 mg, 0.068 mmol) was added in one portion and the resulting mixture was stirred at rt for 18 hr. The reaction mixture was poured into 50 mL pH 7 phosphate buffer. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 75 mL). The combined organic washes were dried (Na_2SO_4), concentrated *in vacuo*, and purified by flash chromatography on silica gel eluting with 40% ethyl acetate in hexanes to provide 17.8 mg (61%) of the title compound as a white solid. MS: $[M+H]^+$= 427.2; ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46-7.19 (m, 7H), 5.61 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.33 (q, *J*=7.7 Hz, 2H), 1.42 (t, *J*=7.7 Hz, 6H).

SDOCID: <WO 0071129A1_I_>

Example 142



N,5-Diethyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide

A. 5-Ethyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid

Example 140 (320 mg, 0.726 mmol) was dissolved in a mixture of THF (6 mL), methanol (2 mL), and water (2 mL). LiOH (305 mg, 7.26 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 50°C for 24 hr. The mixture was poured into 125 mL pH 4 phosphate buffer and extracted with ethyl acetate (3 x 125 mL). The combined organic washes were dried (Na_2SO_4)and concentrated *in vacuo* to provide a quantitative yield of compound A as a white solid. MS: $[M+H]^+$= 413.

B. N,5-Diethyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide

Compound A (31 mg, 0.075 mmol) was dissolved under Argon in a mixture of N,N-dimethylformamide (1.5 mL) and CH_3CN (1.5 mL). Ethylamine (2.0 M in THF, 38 µL, 0.075 mmol) and 1-[3-dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (14 mg, 0.075 mmol) were added. and the reaction was stirred at rt for 18 hr. The mixture was poured into 50 mL of water and extracted with ethyl acetate (2 x 75 mL). The combined organic washes were dried (Na_2SO_4), concentrated *in vacuo*, and purified by flash chromatography on silica gel eluting with 75% ethyl acetate in hexanes to provide 11 mg (33%) of the title compound as a white film. MS: $[M+H]^+$= 440.2; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46-7.19 (m, 7H), 5.87 (br s, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.30 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.44 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.25 (t, *J*=7.5 Hz, 3H).

The compounds named in Example 143 were prepared using methods analogous to the procedures described hereinbefore.

Example 143

ISDOCID: <WO___0071129A1_I_>

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-N-[[[3-(dimethylamino)propyl]amino]carbonyl]-N-ethyl-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-[(3-Bromophenyl)amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[(4-phenoxyphenyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-4-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-N-[[[3-(dimethylamino)propyl]amino]carbonyl]-N-ethyl-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-[(3-Bromophenyl)amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[(4-phenoxyphenyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-4-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-(6-Cyano-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

4-(2,5-Dihydro-3-methyl-5-oxo-1H-pyrazol-1-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

3-(6-Amino-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

3-(6-Amino-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

N-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-N'-[2-(4-morpholinyl)ethyl]urea;

N-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-N'-[3-(4-morpholinyl)propyl]urea;

<DOCID: <WO__0071129A1_I_>

N-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-N'-[4-(4-morpholinyl)butyl]urea;

5-Ethyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-methanol;

5-Ethyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

5-Ethyl-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

5-Ethyl-N-[6-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-2-pyridinyl]-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

7-Bromo-5-ethyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

7-Bromo-5-ethyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-methanol;

N-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-4-morpholinebutanamide;

5-Ethyl-6-[[2-(4-morpholinyl)ethoxy]methyl]-N-[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

7-Bromo-5-ethyl-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

N-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-2-methylpropanamide;

3-[6-(Dimethylamino)-7-(hydroxymethyl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

N-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]methanesulfonamide;

3-(5,6-Dimethoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

N-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-4-morpholinepropanesulfonamide;

[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]carbamic acid phenylmethyl ester;

SDOCID: <WO___0071129A1_I_>

1,3-Dihydro-3-[5-methoxy-6-[[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-2H-indol-2-one;
3-(6-Amino-5-methoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
1,3-Dihydro-3-[5-methoxy-6-[[4-(4-morpholinyl)butyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-2H-indol-2-one;
4-[(3-Hydroxy-5-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(4-Ethyl-3-hydroxyphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
5-[(5,6-Dimethoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)amino]-2-methylphenol;
4-[(4-Bromo-3-hydroxyphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[[3-Hydroxy-4-(1-methylethyl)phenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
5-[(6-Amino-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)amino]-2-methylphenol;
5-Ethyl-4-[(6-methoxy-3-pyridinyl)amino]-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
5-Ethyl-4-[(6-methoxy-3-pyridinyl)amino]-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-[(4-Hydroxy-2-naphthalenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(4-Carboxy-3-hydroxyphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
1,3-Dihydro-3-(6-methoxy-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-2H-indol-2-one;
4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[3-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-1-oxopropyl]morpholine;

&DOCID: <WO__0071129A1_I_>

1-[3-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-1-oxopropyl]-4-methylpiperazine;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5,6-dimethoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-7-carboxylic acid methyl ester;
4-[(4-Butyl-3-hydroxyphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3-Hydroxy-4-propylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-propylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-N-(2-methoxyethyl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-N-(3-methoxypropyl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[(tetrahydro-2-furanyl)methyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
5-Ethyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
5-Ethoxy-4-[(3-hydroxy-4-methylphenyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
4-[(4-Ethyl-3-hydroxyphenyl)amino]-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-[(4-Bromo-3-hydroxyphenyl)amino]-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
5-Ethyl-4-(phenylamino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
5-Ethyl-4-(methylphenylamino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
5-Ethyl-4-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isoquinolinyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-N-(3-methoxypropyl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methyl-N-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

SDOCID: <WO__0071129A1_I_>

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-N,5-dimethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-[(3-hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

5-Ethyl-4-(1,2,3,4-tetrahydro-1-quinolinyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[(phenylmethyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-ethoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methyl-N-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

5-Ethyl-4-[(2-phenylethyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

N-[4-(Dimethylamino)butyl]-4-[(3-hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-(1-methylethyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methyl-N-[3-(methylsulfonyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)methyl]-5-(1-methylethyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

[4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]carbamic acid phenylmethyl ester;

5-(1-Methylethyl)-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-(Butylamino)-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester

5-Ethyl-4-[(2-methoxyethyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-(4-morpholinyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

ISDOCID: <WO__0071129A1_I_>

2-Methyl-5-[[5-methyl-6-[3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propoxy]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]amino]phenol;

5-Ethyl-4-[[(1S)-1-phenylethyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[[(1R)-1-phenylethyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[(4-Cyano-3-hydroxyphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

4-[(Cyclohexylmethyl)amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[[(4-Cyanocyclohexyl)methyl]amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-5-(phenylmethyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-(Phenylmethyl)-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-(phenylmethyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[[(4-Bromophenyl)methyl]amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

N-(3-Bromophenyl)-5-methyl-6-[3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propoxy]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

N-(4-Bromo-2-fluorophenyl)-5-methyl-6-[3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propoxy]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

1,3-Dihydro-3-[5-methyl-6-[3-(2H-1,2,4-triazol-2-yl)propoxy]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-2H-indol-2-one;

5-Ethyl-4-[[(1-hydroxycyclohexyl)methyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

SDOCID: <WO__0071129A1_I_>

4-[[(3-Bromophenyl)methyl]amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[[(2-Bromophenyl)methyl]amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-N,N-dimethyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]-5-propylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-propyl-N-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

N-(3-Bromophenyl)-5-methyl-6-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-5-[3-(phenylmethoxy)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester; and

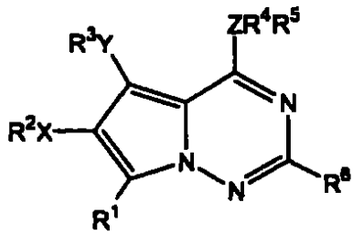
4-[[1-(Phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester.

<DOCID: <WO___0071129A1_I_>

Claims

What is claimed is:

1. A compound of formula I



I

its enantiomers, diastereomers, and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs and solvates thereof, wherein

X and Y are independently selected from O, OCO, S, SO, SO_2, CO, CO_2, NR^{10}, $NR^{11}CO$, $NR^{12}CONR^{13}$, $NR^{14}CO_2$, $NR^{15}SO_2$, $NR^{16}SO_2NR^{17}$, SO_2NR^{18}, $CONR^{19}$, halogen, nitro, cyano, or X or Y are absent;

Z is selected from O, S, N, or CR^{20};

R^1 is hydrogen, CH_3, OH, OCH_3, SH, SCH_3, $OCOR^{21}$, SOR^{22}, SO_2R^{23}, $SO_2NR^{24}R^{25}$, CO_2R^{26}, $CONR^{27}R^{28}$, NH_2, $NR^{29}SO_2NR^{30}R^{31}$, $NR^{32}SO_2R^{33}$, $NR^{34}COR^{35}$, $NR^{36}CO_2R^{37}$, $NR^{38}CONR^{39}R^{40}$, halogen, nitro, or cyano;

R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted aryl, heterocyclo, substituted heterocyclo, aralkyl, substituted aralkyl, heterocycloalkyl or substituted heterocycloalkyl, or when X is halo, nitro or cyano R^2 is absent or when Y is halo, nitro or cyano R^3 is absent;

R^4 and R^5 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heterocyclo, substituted heterocyclo, aralkyl, substituted aralkyl, or R^4 and R^5 may together form an optionally substituted monocyclic 5-7 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring, or an optionally substituted bicyclic 7-11 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring, except that when Z is O or S, R^5 is absent, or when Z is nitrogen, R^4 and R^5 are not both hydrogen;

R^6 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heterocyclo, substituted

3DOCID: <WO__0071129A1_I_>

heterocyclo, NR^7R^8, OR^9 or halogen;

R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{38}, R^{39} and R^{40} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heterocyclo, or substituted heterocyclo;

R^{22}, R^{23}, R^{33} and R^{37} are independently selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heterocyclo, or substituted heterocyclo; and

R^{20} is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl or substituted alkyl, or R^{20} is absent if the carbon to which it is attached is part of an unsaturated aryl or heteroaryl ring;

with the provisos that:

a. R^2 may not be hydrogen if X is SO, SO_2, $NR^{13}CO_2$, or $NR^{14}SO_2$

b. R^3 may not be hydrogen if Y is SO, SO_2, $NR^{13}CO_2$, or $NR^{14}SO_2$.

2. The compound according to Claim 1, selected from the group consisting of:

N-(4-Chlorophenyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

2-Methyl-5-(pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)phenol;

7-Bromo-N-(4-chlorophenyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

N-(4-Chloro-2-fluorophenyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

2-Methyl-5-[(6-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)amino]phenol;

N-(4-Bromo-2-fluorophenyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

2-Methyl-5-[(5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)amino]phenol;

5-[[2-(Dimethylamino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]amino]-2-methylphenol;

5-[(5,7-Dimethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)amino]-2-methylphenol;

5-[(6-Ethyl-5,7-dimethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)amino]-2-methylphenol;

5-[(5,6-Dimethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)amino]-2-methylphenol;

2-Methyl-5-[(7-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)amino]phenol;

N-(4-Bromo-2-fluorophenyl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

N-(4-Bromo-2-fluorophenyl)-7-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

1-[2,3-Dihydro-6-(pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-indol-1-yl]ethanone;

N-(4-Bromo-2-fluorophenyl)-6-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

SDOCID: <WO__0071129A1_I_>

5-[(5-Ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)amino]-2-methylphenol;
4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-methanol;
4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid;
1-[[4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]carbonyl]-4-methylpiperazine;
4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;.
4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-phenylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
4-[(3-Methoxy-4-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
2-Methyl-5-[5-methyl-6-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]amino]phenol;
4-[(3-Cyanophenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3-Carboxyphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[3-(Acetylamino)phenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
5-Methyl-4-[(4-methyl-3-nitrophenyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
5-Methyl-4-[[4-methyl-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3-Cyano-4-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

JCID: <WO__0071129A1_I_>

4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3-Amino-4-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(4-Bromo-2-fluorophenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(2,3-Dihydro-1H-indol-6-yl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
5-Methyl-4-(5-quinolinylamino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3,4-Dimethylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[[5-(Hydroxymethyl)-2-methylphenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-(1H-Indazol-6-ylamino)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(4-Bromo-3-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(4-Chloro-3-nitrophenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
5-Methyl-4-[(5-methyl-2-pyridinyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(1H-Benzotriazol-5-yl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
5-Methyl-4-[[2-methyl-5-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(1,2-Dihydro-4-methyl-2-oxo-7-quinolinyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

<DOCID: <WO___0071129A1_I_>

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)methylamino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3-Hydroxyphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[[2-(Aminosulfonyl)phenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
[4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]carbamic acid phenylmethyl ester;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3-Hydroxy-2-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-(2-Benzothiazolylamino)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[[3-Hydroxy-4-[(phenylsulfonyl)amino]phenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[[3-(Aminosulfonyl)-4-methylphenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(2,3-Dihydro-1,3-dioxo-1H-isoindol-5-yl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[[3-(Hydroxymethyl)phenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-(1H-Indol-6-ylamino)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
5-[(6-Amino-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)amino]-2-methylphenol;
4-[(3-Carboxy-4-hydroxyphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-(3-Hydroxyphenoxy)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
5-Methyl-4-[(4-phenoxyphenyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

SDOCID: <WO__0071129A1_I_>

5-Methyl-4-[(1,2,3,4-tetrahydro-1,4-dioxo-6-phthalazinyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[[3-(Hydroxysulfonyl)phenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[[3-[(Butylamino)sulfonyl]phenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[[3-(Aminosulfonyl)phenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
4-[[3-(Hydrazinocarbonyl)phenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
5-Methyl-4-[[3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
5-Ethyl-4-[(3-hydroxy-4-methylphenyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
5-Ethyl-4-[(6-methoxy-3-pyridinyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
4-[(4-Bromo-2-fluorophenyl)amino]-5-methoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
4-[(4-Bromo-2-fluorophenyl)amino]-5-methoxy-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-[(4-Bromo-2-fluorophenyl)amino]-5-methoxy-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-[(6-Methoxy-3-pyridinyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
5-Methoxy-4-[(6-methoxy-3-pyridinyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

SDOCID: <WO__0071129A1_I_>

5-Ethyl-4-[(4-methoxyphenyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[(3-Amino-4-methylphenyl)amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-5,6-dicarboxylic acid diethyl ester;

5-Ethyl-4-[[4-methyl-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[(6-methoxy-3-pyridinyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid;

5-Ethyl-4-[(6-methoxy-3-pyridinyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

5-Methyl-4-(1,2,3,4-tetrahydro-3-oxo-1-quinoxalinyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

5-Methyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

4-[[6-(Acetylamino)-3-pyridinyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

5-Ethyl-4-[(6-methoxy-3-pyridinyl)amino]-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

5-Ethyl-4-[(6-methoxy-3-pyridinyl)amino]-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-[(6-Chloro-3-pyridinyl)amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-(1H-indazol-6-ylamino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[(6-Methoxy-3-pyridinyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

[4-[(6-Methoxy-3-pyridinyl)amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]carbamic acid phenylmethyl ester;

<DOCID: <WO___0071129A1_I_>

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid;
4-Hydroxy-5-methoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
4-[2,3-Dihydro-5-[(methylsulfonyl)amino]-2-oxo-1H-indol-3-yl]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
5-Ethyl-4-[(4-hydroxyphenyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
5-Methyl-4-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(4-Methoxyphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3,4-Dimethoxyphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
5-Methyl-4-[(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-(2,3-Dihydro-3-oxo-1H-indazol-2-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-(2,3-Dihydro-3-oxo-1H-indazol-1-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[6-Fluoro-2-hydroxy-1H-indol-3-yl]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[6-Bromo-2-hydroxy-1H-indol-3-yl]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[5-(Aminosulfonyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[2,3-Dihydro-5-[[[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]sulfonyl]-2-oxo-1H-indol-3-yl]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[2,3-Dihydro-2-oxo-5-[[[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]amino]sulfonyl]-1H-indol-3-yl]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

<DOCID: <WO___0071129A1_I_>

4-[2,3-Dihydro-2-oxo-6-(trifluoromethyl)-1H-indol-3-yl]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-5,6-dicarboxylic acid diethyl ester;
4-[2,3-Dihydro-6-(methylsulfonyl)-2-oxo-1H-indol-3-yl]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[5-[(Dimethylamino)sulfonyl]-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[5-(Aminocarbonyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]carbamic acid phenylmethyl ester;
4-(5-Cyano-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-(2,3-Dihydro-6-methyl-2-oxo-1H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-N,5-dimethyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-N-[[[3-(dimethylamino)propyl]amino]carbonyl]-N-ethyl-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-[2,3-Dihydro-5-[[(2-hydroxyethyl)amino]sulfonyl]-2-oxo-1H-indol-3-yl]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[2,3-Dihydro-5-(4-morpholinylsulfonyl)-2-oxo-1H-indol-3-yl]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

&DOCID: <WO__0071129A1_I_>

30

4-[2,3-Dihydro-5-[(methylamino)sulfonyl]-2-oxo-1H-indol-3-yl]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

4-[(3-Bromophenyl)amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[(4-phenoxyphenyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-4-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-(6-Cyano-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

4-(2,5-Dihydro-3-methyl-5-oxo-1H-pyrazol-1-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

3-(6-Amino-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

3-(6-Amino-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

N-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-N'-[2-(4-morpholinyl)ethyl]urea;

N-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-N'-[3-(4-morpholinyl)propyl]urea;

N-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-N'-[4-(4-morpholinyl)butyl]urea;

5-Ethyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-methanol;

4-(2,3-Dihydro-1-methyl-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

5-Ethyl-4-[(6-methoxy-3-pyridinyl)amino]-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

5-Ethyl-4-[(6-methoxy-3-pyridinyl)amino]-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

5-Ethyl-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

ISDOCID: <WO__0071129A1_I_>

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[3-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[4-(4-morpholinyl)butyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-N,5-dimethyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-(6-Fluoro-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
5-Ethyl-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
5-Ethyl-N-[6-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-2-pyridinyl]-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
7-Bromo-5-ethyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
7-Bromo-5-ethyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-methanol;
N-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-4-morpholinebutanamide;

SDOCID: <WO__0071129A1_I_>

5-Ethyl-6-[[2-(4-morpholinyl)ethoxy]methyl]-N-[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

7-Bromo-5-ethyl-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-N,5-dimethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methoxy-N-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methoxy-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-[(4-Bromophenyl)amino]-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

N-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-2-methylpropanamide;

3-[6-(Dimethylamino)-7-(hydroxymethyl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

N-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]methanesulfonamide;

3-(5,6-Dimethoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

N-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-4-morpholinepropanesulfonamide;

[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]carbamic acid phenylmethyl ester;

4-[5-(Aminosulfonyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl]-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

1,3-Dihydro-3-[5-methoxy-6-[[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-2H-indol-2-one;

3-(6-Amino-5-methoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

1,3-Dihydro-3-[5-methoxy-6-[[4-(4-morpholinyl)butyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-2H-indol-2-one;

<DOCID: <WO___0071129A1_I_>

4-[(3-Hydroxy-5-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(4-Ethyl-3-hydroxyphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
1,3-Dihydro-3-[5-methyl-6-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-2H-indol-2-one;
5-[(5,6-Dimethoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)amino]-2-methylphenol;
4-[(4-Bromo-3-hydroxyphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[[3-Hydroxy-4-(1-methylethyl)phenyl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-propanoic acid methyl ester;
4-[(4-Hydroxy-2-naphthalenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(4-Carboxy-3-hydroxyphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
1,3-Dihydro-3-(6-methoxy-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-2H-indol-2-one;
4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;
4-[3-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-1-oxopropyl]morpholine;
1-[3-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]-1-oxopropyl]-4-methylpiperazine;
4-[[1-(Phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
4-[[1-(Phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]-5-propylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

&SDOCID: <WO__0071129A1_I_>

4-[(4-Bromophenyl)amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5,6-dimethoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-7-carboxylic acid methyl ester;

4-[(4-Butyl-3-hydroxyphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

4-[(3-Hydroxy-4-propylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-propylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-N-(2-methoxyethyl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-N-(3-methoxypropyl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-methyl-N-[(tetrahydro-2-furanyl)methyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

5-Ethoxy-4-[(3-hydroxy-4-methylphenyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[(4-Ethyl-3-hydroxyphenyl)amino]-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-[(4-Bromo-3-hydroxyphenyl)amino]-5-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methyl-N-[3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

5-Ethyl-4-(phenylamino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-(methylphenylamino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isoquinolinyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-N-(3-methoxypropyl)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methyl-N-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

•SDOCID: <WO__0071129A1_I_>

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-N,5-dimethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-[(3-hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

5-Ethyl-4-(1,2,3,4-tetrahydro-1-quinolinyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[(phenylmethyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yl)-5-ethoxypyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methyl-N-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

5-Ethyl-4-[(2-phenylethyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

N-[4-(Dimethylamino)butyl]-4-[(3-hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-(1-methylethyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-methyl-N-[3-(methylsulfonyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;

4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)methyl]-5-(1-methylethyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

[4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]carbamic acid phenylmethyl ester;

5-(1-Methylethyl)-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-(Butylamino)-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester

5-Ethyl-4-[(2-methoxyethyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-(4-morpholinyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

DOCID: <WO__0071129A1_I_>

2-Methyl-5-[[5-methyl-6-[3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propoxy]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]amino]phenol;

1,3-Dihydro-3-[5-methoxy-6-(phenylmethoxy)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-2H-indol-2-one;

5-Ethyl-4-[[(1S)-1-phenylethyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[[(1R)-1-phenylethyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[(4-Cyano-3-hydroxyphenyl)amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester;

4-[(Cyclohexylmethyl)amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[[(4-Cyanocyclohexyl)methyl]amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-5-(phenylmethyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-(Phenylmethyl)-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-(phenylmethyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

4-[[(4-Bromophenyl)methyl]amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

5-Ethyl-4-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;

N-(3-Bromophenyl)-5-methyl-6-[3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propoxy]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

N-(4-Bromo-2-fluorophenyl)-5-methyl-6-[3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propoxy]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

1,3-Dihydro-3-[5-methyl-6-[3-(2H-1,2,4-triazol-2-yl)propoxy]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-2H-indol-2-one;

<DOCID: <WO__0071129A1_I_>

5-Ethyl-4-[[(1-hydroxycyclohexyl)methyl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
4-[[(3-Bromophenyl)methyl]amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
4-[[(2-Bromophenyl)methyl]amino]-5-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid ethyl ester;
5-Ethyl-N,N-dimethyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]-5-propylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
4-[(3-Hydroxy-4-methylphenyl)amino]-5-propyl-N-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide;
N-(3-Bromophenyl)-5-methyl-6-[3-(4-morpholinyl)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;
4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-5-[3-(phenylmethoxy)propyl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester; and
4-[[1-(Phenylmethyl)-1H-indazol-5-yl]amino]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-6-carboxylic acid methyl ester; and
pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

4. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claim 1 in combination with pharmaceutically acceptable carrier and an anti-cancer or cytotoxic agent formulated as a fixed dose.

5. The pharmaceutical composition as recited in claim 4, wherein said anti-cancer or cytotoxic agent is selected from the group consisting of: tamoxifen, toremifen, raloxifene, droloxifene, iodoxyfene, megestrol acetate, anastrozole, letrazole, borazole, exemestane, flutamide, nilutamide, bicalutamide, cyproterone acetate, goserelin acetate, luprolide, finasteride, herceptin, methotrexate,

SDOCID: <WO___0071129A1_I_>

34

5-fluorouracil, cytosine arabinoside, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin, mithramycin, cisplatin, carboplatin, melphalan, chlorambucil, busulphan, cyclophosphamide, ifosfamide, nitrosoureas, thiotephan, vincristine, taxol, taxotere, etoposide, teniposide, amsacrine, irinotecan, topotecan and an epothilone.

6. A method for producing an antiangiogenic effect which comprises administering to a warm-blooded species in need thereof , an effective antiangiogenic producing amount of a compound of Claim 1.

7. A method for producing a vascular permeability reducing effect which comprises administering to a warm-blooded species in need thereof an effective vascular permeability reducing amount of a compound of Claim 1.

8. A method of inhibiting protein kinase activity of growth factor receptors which comprises administering to a warm-blooded species in need thereof, an effective protein kinase inhibiting amount of a compound of Claim 1.

9. A method of inhibiting tyrosine kinase activity of growth factor receptors which comprises administering to a warm-blooded species in need thereof, an effective tyrosine kinase inhibiting amount of a compound of Claim 1.

10. A method for treating proliferative diseases, comprising administering to a warm-blooded species in need thereof, a therapeutically effective amount of a composition of Claim 3.

11. A method for treating cancer, comprising administering to a warm-blooded species in need thereof, a therapeutically effective amount of a composition of Claim 3.

12. A method for treating inflammation, comprising administering to a warm-blooded species in need thereof, a therapeutically effective amount of a composition of Claim 3.

SEDOCID: <WO__0071129A1_I_>

13. A method for treating autoimmune diseases, comprising administering to a mammalian species in need thereof, a therapeutically effective amount of a composition of Claim 3.

14. A method for treating proliferative diseases, comprising administering to warm-blooded species in need thereof, a therapeutically effective amount of a composition of Claim 4.

15. A method for treating cancer, comprising administering to a warm-blooded species in need thereof, a therapeutically effective amount of a composition of Claim 4.

16. A method for treating inflammation, comprising administering to a mammalian species in need thereof, a therapeutically effective amount of a composition of Claim 4.

17. A method for treating autoimmune diseases, comprising administering to a mammalian species in need thereof, a therapeutically effective amount of a composition of Claim 4.

18. A method for treating diseases associated with signal transduction pathways operating through growth factor receptors, which comprises administering to a warm-blooded species in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

JOCID: <WO___0071129A1_I_>

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US00/13420

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/53; C07D 487/04

US CL : 514/243; 544/183

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/243; 544/183

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN/CAS, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chem. abstr., Vol. 124, No. 21, 20 May 1996 (Columbus. OH, USA), page 1411, column 2, the abstract No. 290158a, OTTER et al., 'Conformational Properties of Purine-like C-Nucleosides.' Nucleosides Nucleotides. 1996, 15(1-3), 793-807 (Eng).	1
X	Chem. abstr., Vol. 124, No. 21, 20 May 1996 (Columbus. OH USA), page 1337, column 1, the abstract No. 289464r, QUINTELA et al. 'A Ready One-Pot Preparation for Pyrrolo[2,1-f]-[1,2,4]Triazine and Pyrazolo[5,1-c]Pyrimido[4,5-e][1,2,4]Triazine Derivatives.' Tetrahedron. 1996, 52(8), 3037-3048 (Eng).	1
X	Chem. abstr., Vol. 122, No. 1, 02 January 1995 (Columbus. OH USA), page 1113, column 1, the abstract No. 9999c, PATIL et al. 'Synthesis of Pyrrolo[2,1-f][1,2,4]Triazine Congeners of Nucleic Acid Purines via the N-Amination of 2-Substituted Pyrroles.' J. Heterocycl. Chem. 1994, 31(4), 781-186 (Eng).	1
X	Chem. abstr., Vol. 88, No. 17, 24 April 1978 (Columbus. OH USA), page 541, column 2, the abstract No. 121113q, NEUNHOEFFER et al. 'Cycloaddition Reactions with Azabenzenes, XI. Cycloaddition Reactions with Methoxy-and Dialkylamino-1,2,4-Triazines.' Justus Liebigs Ann. Chem. 1977, (9), 1413-1420 (Ger).	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 July 2000 (14.07.2000)	14 AUG 2000
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT	Authorized officer Richard L. Raymond

(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

(11) Numéro de publication: **0 235 111**
A1

(12) DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 87870019.4

Date de dépôt: 10.02.87

(51) Int. Cl.⁴: C 07 D 471/04
A 61 K 31/44
//(C07D471/04,221:00,209:00)

(30) Priorité: 14.02.86 FR 8602045

(43) Date de publication de la demande:
02.09.87 Bulletin 87/36

Etats contractants désignés:
AT CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: SANOFI, société anonyme
40, Avenue George V
F-75008 Paris (FR)

(72) Inventeur: Gubin, Jean
avenue de Mutsaard 70 Bte 36
B-1020 Bruxelles (BE)

Descamps, Marcel
Place des Cannes 8/301
B-1300 Wavre (BE)

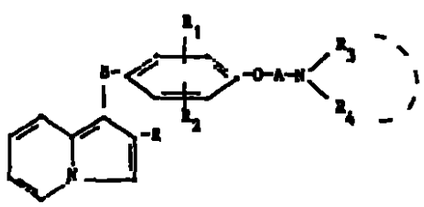
Chatelain, Pierre
avenue du Haras 111
B-1150 Bruxelles (BE)

Nisato, Dino
Impasse de l'Olivette 4
F-34660 Saint Georges d'orques (FR)

(74) Mandataire: Cauchie, Daniel
c/o S.A. LABAZ-SANOFI N.V. Avenue De Béjar, 1
B-1120 Bruxelles (BE)

Dérivés d'indolizine, leur procédé de préparation ainsi que les compositions les contenant.

(57) L'invention se rapporte à de nouveaux dérivés d'indolizine de formule générale :



dans laquelle :
- B représente un groupement -S-, -SO- ou -SO_2-,
- R représente l'hydrogène, un alkyle, un cycloalkyle ou un phényle,
- R_1 et R_2, identiques ou différents, représentent chacun hydrogène, méthyle, éthyle ou halogène,
- A représente un alkylène ou un hydroxy-2 propylène,
- R_3 représente un alkyle ou un radical de formule : -Alk-R_5
dans laquelle Alk représent une liaison simple ou un radical alkylène, R_5 représente un radical pyridine, phényle, méthylènedioxy-2,3 phényle, méthylènedioxy-3,4 phényle ou un groupement phényle,
- R_4 représente l'hydrogène ou un alkyle,
- ou R_3 et R_4, lorsqu'ils sont pris ensemble, représentent un radical alkylène ou alcénylène.

Application : traitement de certains syndromes pathologiques du système cardiovasculaire.

EP 0 235 111 A1

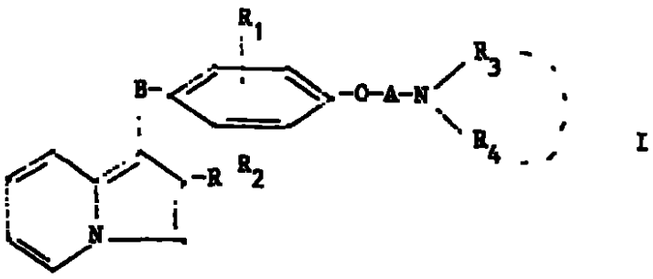
JSCCID: <EP___0235111A1_I_>

Description

DERIVES D'INDOLIZINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION AINSI QUE LES COMPOSITIONS LES CONTENANT.

La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à de nouveaux dérivés hétérocycliques et plus particulièrement à de nouveaux dérivés d'indolizine ainsi qu'à leur procédé de préparation.

Les dérivés d'indolizine de l'invention peuvent être représentés par la formule générale :



I

dans laquelle :

B représente un groupement -S-, -SO- ou $-SO_2-$

R représente l'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, un radical cycloalkyle comportant au maximum 6 atomes de carbone ou un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, sélectionnés parmi des atomes d'halogène, par exemple fluor, chlore, brome et parmi des groupements alkyles inférieurs, alcoxy inférieurs ou nitro,

R_1 et R_2, qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, le radical méthyle ou éthyle ou un halogène, tel que le chlore, le brome ou l'iode,

A représente un radical alkylène, linéaire ou ramifié, ayant de 2 à 5 atomes de carbone ou le radical hydroxy-2 propylène,

R_3 représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ou un radical de formule :

-Alk-R_5

dans laquelle Alk représente une liaison simple ou un radical alkylène, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 5 atomes de carbone et R_5 représente un radical pyridyle, phényle, méthylènedioxy-2,3 phényle, méthylènedioxy-3,4 phényle ou un groupement phényle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents sélectionnés parmi des atomes d'halogène, des groupements alkyles inférieurs ou des groupements alcoxy inférieurs,

R_4 représente l'hydrogène ou un radical alkyle,

ou R_3 et R_4 lorsqu'ils sont pris ensemble, représentent un radical alkylène ou alcénylène ayant de 3 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle ou éventuellement interrompu par -O-, -NH-, -N= ou - N-R_6, R_6 représentant un radical alkyle inférieur ou phényle.

Dans le présent contexte, aussi bien dans la description que dans les revendications, les termes repris ci-dessus comportent la signification suivante :

"alkyle" désigne les restes d'hydrocarbures aliphatiques saturés ayant jusqu'à 8 atomes de carbone tels que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertiobutyle, n-pentyle, néopentyle, n-hexyle, n-heptyle, ou n-octyle,

"alkyle inférieur" désigne les restes d'hydrocarbures aliphatiques saturés ayant jusqu'à 4 atomes de carbone tels que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertiobutyle ou méthyl-1 propyle,

"alcoxy inférieur" désigne un groupement hydroxy substitué par un groupement alkyle inférieur tel que défini précédemment.

Ainsi, en tenant compte des valeurs données ci-dessus :

R peut représenter notamment un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertiobutyle, méthyl-1 propyle, n-pentyle, néopentyle, phényle, mono-fluoro-, mono-chloro- ou mono-bromo-phényle, di-fluoro-, di-chloro- ou di-bromo-phényle, mono-méthyl- ou di-méthyl-phényle, mono-méthoxy- ou di-méthoxy-phényle ou un radical méthyl-phényle substitué par un atome d'halogène,

A peut représenter notamment une chaîne éthylène-1,2; propylène-1,3 ; méthyl-2 propylène-1,3; tétraméthylène-1,4 ou pentaméthylène-1,5.

R_3 peut représenter notamment un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertiobutyle, méthyl-1 propyle, n-pentyle, n-hexyle, n-heptyle, n-octyle, phényle, benzyle, phénéthyle, méthoxy-phényle, diméthoxyphénéthyle par exemple diméthoxy-3,4 phénéthyle, diméthylphénéthyle, diméthoxybenzyle, pyridyléthyle ou un radical phénéthyle substitué dans la partie aromatique par des radicaux méthyle et méthoxy,

R_4 peut représenter notamment un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertiobutyle, n-pentyle, néopentyle, n-hexyle, n-heptyle ou n-octyle,

EPODOC: <EP___0235111A1_I_>

R_3 et R_4 pris ensemble peuvent représenter notamment un radical tétraméthylène-1,4; pentaméthylène-1,5; oxo-3 pentaméthylène-1,5; aza-3 pentaméthylène-1,5; méthylaza-3 pentaméthylène-1,5; phényl-aza-3 pentaméthylène-1,5 ou -CH=CH-N=CH- de sorte que R_3 et R_4 pris avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés,peuvent représenter notamment un radical pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, méthyl-4 pipérazinyle, phényl-4 pipérazinyle ou 1H-imidazolyle.

L'invention se rapporte également aux sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule I formés à partir d'un acide organique ou inorganique.

Comme exemples de sels organiques de ce genre, on peut citer les oxalate, maléate, fumarate, méthanesulfonate, benzoate, ascorbate, pamoate, succinate, hexamate, bisméthylènesalicylate, éthanedisulfonate, acétate, propionate, tartrate, salicylate, citrate, gluconate, lactate, malate, cinnamate, mandélate, citraconate, aspartate, palmitate, stéarate, itaconate, glycolate, p-aminobenzoate, glutamate, benzènesulfonate et théophylline acétate ainsi que les sels formés à partir d'un acide aminé tel que le sel de lysine ou d'histidine.

Comme exemples de sels inorganiques de ce genre, on peut citer les chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, sulfamate, phosphate et nitrate.

Les composés de formule I peuvent exister dans certains cas sous la forme d'isomères optiques notamment en raison du carbone asymétrique présent lorsque A représente une chaîne hydroxy-2 propylène.

L'invention se rapporte à la fois à l'ensemble des isomères des composés de formule I, isomères considérés sous forme dextrogyre ou lévogyre ou, sous forme de mélange, par exemple sous forme de mélange racémique.

On a trouvé que les dérivés d'indolizine de l'invention possèdent de remarquables propriétés pharmacologiques notamment des propriétés inhibitrices de la translocation calcique ainsi que des propriétés bradycardisantes, hypotensives et antiadrénergiques.

De ce point de vue, les composés préférés de l'invention sont ceux dans lesquels B représente un groupement $-SO_2-$.

Ces propriétés sont capables de rendre les composés en question très utiles dans le traitement de certains syndromes pathologiques du système cardiovasculaire en particulier dans le traitement de l'angine de poitrine, de l'hypertension, de l'arythmie, de l'insuffisance circulatoire cérébrale.

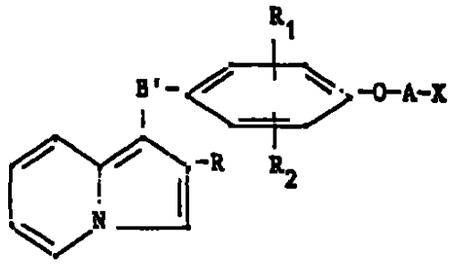
Dans le domaine antitumoral, les composés de l'invention pourront être utiles comme potentialisateurs d'anticancéreux.

En conséquence, l'invention se rapporte également à des compositions pharmaceutiques ou vétérinaires contenant, comme principe actif, au moins un dérivé d'indolizine de formule I ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé, en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.

Selon la voie d'administration choisie, la posologie journalière pour un être humain pesant 60kg se situera entre 2 et 500mg de principe actif.

Les composés de l'invention peuvent être obtenus comme suit :

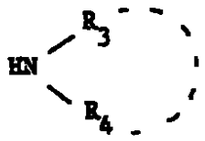
I. Les composés de formule I dans laquelle B représente un groupement -S- ou $-SO_2-$ et A représente un radical alkylène peuvent être préparés, selon l'invention, en condensant, en présence d'un accepteur d'acide et dans un solvant polaire tel qu'un alcool par exemple le butanol, une cétone telle que la méthyl-éthyl-cétone, ou un solvant non polaire tel qu'un hydrocarbure aromatique, par exemple le benzène, le toluène ou un xylène, un dérivé d'(alcoxy-4 benzènesulfonyl)1 indolizine de formule générale :



II

dans laquelle B' représente un groupement -S- ou $-SO_2-$, R, R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment, A représente un radical alkylène tel que défini dans la formule I et X représente un atome d'halogène, de préférence le brome, ou un groupement alkylsulfonyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone tel que par exemple méthanesulfonyloxy ou arylsulfonyloxy ayant de 6 à 10 atomes de carbone tel que benzènesulfonyloxy ou p-toluènesulfonyloxy avec une amine de formule générale :

!SDOCID: <EP__0235111A1_I_>



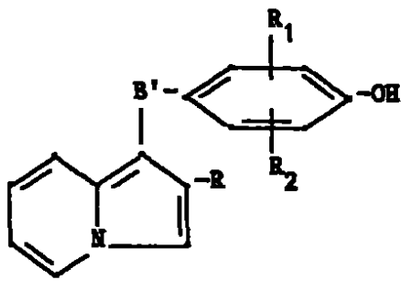
III

dans laquelle R_3 et R_4 ont la même signification que précédemment pour former le dérivé souhaité d'indolizine de formule I sous forme de base libre.

Généralement, la condensation en question est effectuée à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du milieu, l'accepteur d'acide pouvant être par exemple un carbonate ou hydroxyde de métal alcalin ou un excès d'amine de formule III.

Les composés de formule II en question peuvent être obtenus :

a) Lorsque X est un halogène, par condensation d'un dérivé d'indolizine de formule générale :



IV

dans laquelle B', R, R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment, avec un dihalogénoalcane de formule générale :

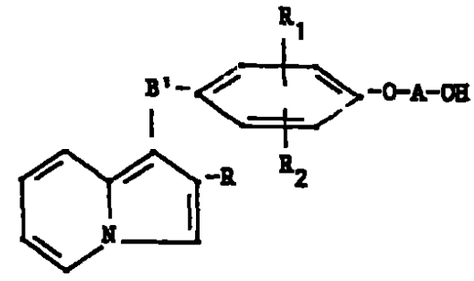
Hal-A-Hal V

dans laquelle A représente un radical alkylène tel que défini dans la formule I et Hal représente un atome d'halogène de préférence le brome et ce, au reflux, dans un solvant tel que la méthyl-éthyl-cétone ou le N,N-diméthylformamide et en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin par exemple le carbonate de potassium, un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium, un hydroxyde de métal alcalin par exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium ou un alcoolate de métal alcalin par exemple le méthylate ou l'éthylate de sodium,

b) lorsque X représente un groupement alkylsulfonyloxy ou arylsulfonyloxy, par condensation d'un halogénure de formule générale :

Hal-W

dans laquelle W représente un radical alkylsulfonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple méthanesulfonyle ou arylsulfonyle ayant de 6 à 10 atomes de carbone, par exemple benzènesulfonyle ou p-toluènesulfonyle, dans un solvant accepteur d'acide, par exemple la pyridine, avec un dérivé d'indolizine de formule générale :



VI

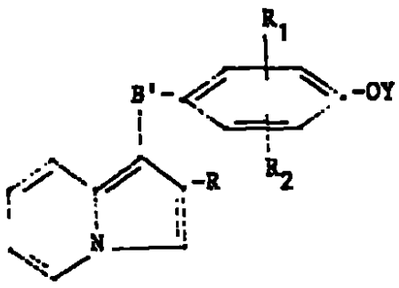
dans laquelle B', R, R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment et A représente un radical alkylène tel que défini dans la formule I.

Quant aux composés de formule VI, ceux-ci peuvent être préparés en condensant dans un solvant approprié tel que le N,N-diméthylformamide et en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin par exemple le carbonate de potassium, un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium ou un alcoolate de métal alcalin par exemple le méthylate ou l'éthylate de sodium, un dérivé d'indolizine de formule IV ci-dessus, avec un alcool

ISDOCID: <EP___0235111A1_I_>

halogéné de formule générale :
Hal-A-OH VII
dans laquelle A représente un radical alkylène tel que défini dans la formule I et Hal a la même signification que précédemment.

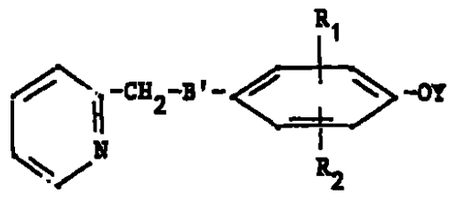
Les composés de formule IV sont obtenus par hydrolyse au reflux et en milieu basique des composés de formule générale :



VIII

dans laquelle B', R, R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment et Y représente un radical alkylsulfonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone par exemple méthanesulfonyle, arylsulfonyle ayant de 6 à 10 atomes de carbone, par exemple benzènesulfonyle ou p-toluènesulfonyle ou alcanoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone par exemple acétyle.

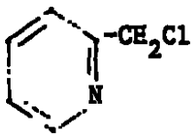
Quant aux composés de formule VIII, ceux-ci peuvent être préparés par cyclisation au reflux d'un picolylsulfone ou sulfure de formule générale :



IX

dans laquelle B', R_1, R_2 et Y ont la même signification que précédemment, avec une α-halogénocétone de formule générale :
R-C(=O)-CH_2-Hal X
dans laquelle R et Hal ont la même signification que précédemment et ce, dans un solvant tel que la méthyléthylcétone et en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin par exemple le carbonate de potassium ou un bicarbonate de métal alcalin tel que le bicarbonate de sodium.

Quant aux picolylsulfones de formule IX, celles-ci sont obtenues par réaction d'une chlorométhyl-pyridine de formule générale :

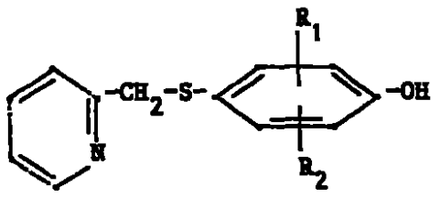


XI

avec un dérivé alkylsulfonyloxy-4 ou arylsulfonyloxy-4 benzènesulfinate de métal alcalin, par exemple le p-toluènesulfonyloxy-4 benzènesulfinate de sodium selon le procédé décrit dans J. Chem. Soc., 1965, p. 3090. Les dérivés de formule XI sont des produits connus ou pouvant être préparés par des méthodes connues.

Selon une variante, on peut obtenir les composés de formule IV dans laquelle B' représente un groupement -S- directement à partir d'un picolyl sulfure de formule générale :

EDOCID: <EP__0235111A1_I_>

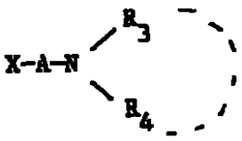


XII

dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment, par réaction avec une α-halogénocétone de formule X et cyclisation du sel de pyridinium ainsi obtenu et ce, au reflux, dans un solvant tel que l'eau et en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin par exemple le carbonate de potassium ou un bicarbonate de métal alcalin par exemple le bicarbonate de sodium.

Les composés de formule XII sont des produits connus ayant été publiés dans J. Med. Chem. 26, 218 (1983) ou des produits qui peuvent être préparés par des procédés connus et les composés de formule IX dans laquelle B' représente un groupement -S- peuvent être obtenus à partir des composés de formule XII par réaction avec un halogénure d'alkylsulfonyle ou d'arylsulfonyle.

Suivant une méthode alternative, on peut également obtenir les composés de formule I dans laquelle B représente un groupement -S- ou $-SO_2-$ et A représente un radical alkylène de préférence ceux dans lesquels A représente un radical propylène, en faisant réagir, en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin par exemple le carbonate de potassium, un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium ou un alcoolate de métal alcalin par exemple le méthylate ou l'éthylate de sodium, une (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine de formule IV ci-dessus, avec un composé de formule générale :



XIII

dans laquelle X a la même signification que précédemment et représente de préférence le chlore ou un radical benzènesulfonyle ou p-toluènesulfonyle, A représente un radical alkylène et R_3 et R_4 ont la même signification que précédemment, la réaction ayant lieu au reflux et dans un solvant polaire tel que la méthyl-éthyl-cétone ou le diméthylsulfoxyde pour former le dérivé désiré d'indolizine de formule I sous forme de base libre.

Les composés de formule XIII sont des produits connus ou pouvant être préparés par des méthodes connues.

II. Les composés de formule I dans laquelle B représente un groupement -SO- peuvent être préparés en traitant, avec un agent oxydant, un sulfure de formule I dans laquelle B représente un groupement -S-, ce composé de formule I étant sous forme de base libre ou d'un sel de façon à obtenir le dérivé désiré de formule I sous forme de base libre ou de sel.

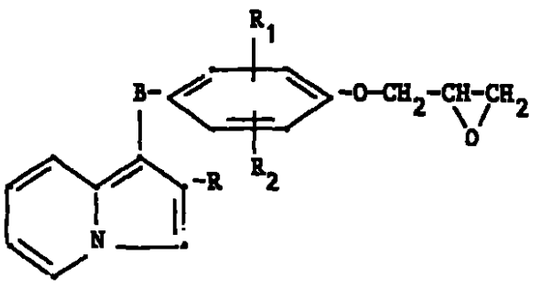
Lorsque le composé désiré est obtenu sous forme de sel, on peut régénérer le base libre par traitement avec un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin par exemple le carbonate de potassium ou un bicarbonate de métal alcalin par exemple le bicarbonate de sodium.

Généralement, la réaction a lieu dans l'eau ou dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène et en présence d'un agent oxydant approprié tel que par exemple le périodate de sodium, le permanganate de potassium ou l'acide chloro-3 perbenzoïque.

Selon l'agent oxydant utilisé, on peut obtenir des mélanges de sulfoxydes ou de sulfones. Ces mélanges peuvent être séparés par des procédés conventionnels par exemple par chromatographie.

III. - Les composés de formule I dans laquelle B représente un groupement -S- ou $-SO_2-$ et A représente une chaîne hydroxy-2 propylène peuvent être obtenus en faisant réagir au reflux un dérivé d'indolizine de formule IV avec une épihalohydrine telle que l'épichlorhydrine ou l'épibromhydrine sous forme dextrogyre, lévogyre ou sous forme de mélange de ces isomères par exemple sous forme racémique et en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin par exemple le carbonate de potassium, un hydroxyde de métal alcalin par exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium, un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium ou un alcoolate de métal alcalin par exemple le méthylate ou l'éthylate de sodium et dans un solvant polaire tel que la méthyl-éthyl-cétone pour donner les dérivés oxyranylméthoxy de formule générale :

EPODOC: <EP__0235111A1_I_>



XIV

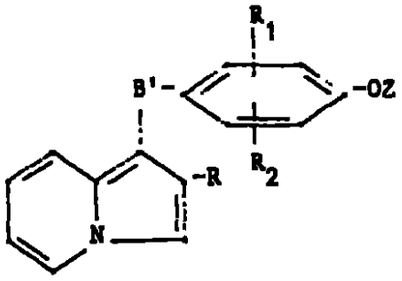
dans laquelle B, R, R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment.

Les dérivés oxyranylméthoxy de formule XIV sont alors traités au reflux avec une amine de formule III et ce, dans un solvant polaire tel que la méthyl-éthyl-cétone ou dans un excès d'amine de formule III pour donner le dérivé désiré d'indolizine de formule I sous forme de base libre.

Dans certains cas, des produits secondaires peuvent se former parallèlement aux composés de formule XIII ci-dessus, en l'occurrence des dérivés [(halogéno-3 hydroxy-2 propoxy)-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine. Par réaction avec l'amine de formule III, ces dérivés donneront naissance néanmoins aux composés désirés de formule I dans laquelle A représente une chaîne hydroxy-2 propylène.

Les composés de formules II, IV, VI, VIII et XIV sont des composés intermédiaires nouveaux. A ce titre, ils constituent un autre objet de l'invention.

Globalement, ces composés de formules II, IV, VI, VIII et XIV peuvent être représentés par la formule générale :



XV

dans laquelle B', R, R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment et Z représente l'hydrogène, un radical oxyranylméthylène, alkylsulfonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, arylsulfonyle ayant de 6 à 10 atomes de carbone ou un radical de formule :

-A-Z_1

dans laquelle A représente un radical alkylène linéaire ou ramifié, ayant de 2 à 5 atomes de carbone et Z_1 représente un atome d'halogène, le radical hydroxy ou un radical alkylsulfonyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou arylsulfonyloxy ayant de 6 à 10 atomes de carbone.

Les composés de formule I ainsi obtenus sous forme de base libre peuvent ensuite être transformés en sels pharmaceutiquement acceptables par réaction avec un acide organique ou inorganique approprié par exemple l'acide oxalique, maléique, fumarique, méthanesulfonique, benzoïque, ascorbique, pamoïque, succinique, hexamique, bisméthylènesalicylique, éthanedisulfonique, acétique, propionique, tartrique, salicylique, citrique, gluconique, lactique, malique, cinnamique, mandélique, citraconique, aspartique, palmitique, stéarique, itaconique, glycolique, p-aminobenzoïque, glutamique, benzènesulfonique, théophylinne acétique, ou avec la lysine ou l'histidine.

On connaît déjà des dérivés d'indolizine substitués en position 1 par une chaîne alkyloxybenzoyle elle-même substituée par un groupement aminé et présentés comme ayant des effets pharmacologiques dans le domaine cardiovasculaire.

A cet effet, on peut citer le brevet français No. 2.341.578 et Eur. J. Med. Chem. 1977, 12, No. 4pp. 345-350 lesquels décrivent spécifiquement des éthyl -2, n-propyl-2 ou n-butyl-2 [(di-n-propyl- ou di-n-butyl-amino-3 propoxy)-4 benzoyl]-1 indolizine éventuellement diméthylés sur le radical benzoyle.

Ces composés connus ont révélé des activités antiadrénergiques nulles ou faibles, en tout état de cause trop faibles pour être d'un apport quelconque à la thérapeutique.

On a découvert de manière surprenante, dans le cadre de la présente invention, qu'en remplaçant le groupement carbonyle au niveau de la chaîne alkyloxybenzoyle des composés connus par un groupement sulfonyle, on obtient des composés présentant des activités antiadrénergiques α et β beaucoup plus

EDOCID: <EP__0235111A1_I_>

importantes que celles des composés de l'art antérieur.

D'autre part, on a constaté que l'activité inhibitrice calcique des composés de l'invention est au moins égale sinon supérieure à celle observée lors de tests pratiqués avec les composés connus. Au contraire des composés connus, on a ainsi pu mettre en évidence pour les composés de la présente invention un spectre pharmacologique faisant apparaître les composantes anticalcique et antiadrénergique α et β avec un équilibre d'intensité thérapeutiquement valable par exemple pour le traitement de l'angor.

Comme il a été rapporté en détail par R. CHARLIER dans "Bruxelles Médical", No. 9, septembre 1966, pages 543-560, il est admis qu'une médication antiangineuse doit être capable notamment d'antagoniser les réactions cardiovasculaires de type adrénergique. A cet effet, on a proposé des agents aptes à bloquer les récepteurs α.

Cependant l'application clinique de tels composés au traitement de l'angor resta sans succès très probablement par le fait que les antagonistes des récepteurs α n'induisent qu'une neutralisation très partielle du système adrénergique, l'activité des récepteurs β étant respectée.

Or, les manifestations hémodynamiques les plus indésirables qui surviennent chez l'angineux de poitrine au cours de ses accès douloureux sont avant tout cardiaques et relèvent de ce fait des récepteurs β.

Parallèlement, on a proposé des médications antagonistes des récepteurs adrénergiques β. Ces composés, d'un intérêt clinique réel, diminuent les crises d'angor en réduisant le travail cardiaque par ralentissement de la fréquence du rythme. Cependant, il n'y a pas de chute des résistances artérielles périphériques qui s'élèvent au contraire par libération du tonus α.

Ces médications modifient toutefois certains paramètres hémodynamiques dans un sens qui, sur le plan fondamental, constitue une contrepartie défavorable à l'angineux de poitrine en particulier et au cardiaque en général.

Si l'on considère l'aspect antiadrénergique des β-bloquants, il devient évident que seules la tachycardie et l'augmentation de la puissance et de la vélocité de la contraction cardiaque sont susceptibles d'être neutralisées, l'hypertension artérielle relevant d'une stimulation des récepteurs α sur lesquels les antagonistes β n'ont pas d'action.

Or, si les perturbations cardiovasculaires entraînées par la stimulation des récepteurs β sont les plus préjudiciables à l'angineux, il n'en reste pas moins que l'hypertension artérielle joue également un rôle qui n'est pas négligeable.

Au surplus, le blocage des récepteurs β comporte un risque privant l'insuffisant cardiaque d'un mécanisme compensateur qu'il met normalement en jeu pour limiter son insuffisance circulatoire.

Ce mécanisme réflexe dont la composante principale emprunte la voie du système β-adrénergique aboutit notamment à une augmentation de la puissance et de la vélocité de la contraction cardiaque. Par conséquent, si ce système est bloqué, l'insuffisant cardiaque voit s'aggraver sa défaillance fonctionnelle. Il est donc logique de considérer que l'emploi d'un β-bloquant dont l'action est pure et complète comportera toujours un risque cardiaque.

Il paraît donc souhaitable de ne pas rechercher des propriétés antagonistes α ou β complètes, étant donné les effets secondaires qu'elles peuvent entraîner en clinique. Il semble plus logique de viser à amortir plutôt qu'à supprimer les perturbations cardiovasculaires qui caractérisent l'hyperstimulation du système adrénergique dans sa totalité.

Les composés de l'invention répondant à cet objectif puisqu'ils présentent des propriétés antiadrénergiques de type α et β incomplètes. Ils peuvent donc être considérés, non comme des β-bloquants mais comme des adrénofreinateurs c'est-à-dire des antagonistes partiels des réactions adrénergiques α et β potentiellement dépourvues des désavantages énumérés ci-dessus pour les β-bloquants.

En outre, la composante inhibitrice calcique mise en évidence chez les composés de l'invention complètera d'une manière remarquable leur spectre pharmacologique cardiovasculaire.

On sait, en effet, que la translocation des ions calcium est une des composantes essentielles du potentiel d'action au niveau des cellules cardiaques et que, à ce titre, elle joue un rôle primordial dans la conduction électrique ainsi que dans ses troubles éventuels (arythmie). En outre, il est connu que les ions calcium sont impliqués dans le couplage excitation-contraction lequel contrôle, au niveau de la musculature lisse le degré de vasoconstriction et, par la même occasion, joue un rôle critique dans la crise d'angine de poitrine.

Les composés antagonistes du calcium agissent au niveau de la membrane cellulaire en empêchant sélectivement le calcium d'intervenir dans le processus de contraction au sein de la cellule artérielle.

Or, il apparaît de plus en plus évident, à l'heure actuelle, que les résultants cliniques apportés par l'association d'inhibiteurs calciques et d'inhibiteurs β-adrénergiques sont meilleurs que lorsque chaque inhibiteur est utilisé isolément (J.A.M.A. 1982, 247, pages 1911-1917).

Il semble, en outre, qu'il n'existe, à l'heure actuelle, aucun β-bloquant exerçant en plus une action inhibitrice appréciable au niveau de la translocation calcique.

De ce point de vue, les composés de l'invention présentant à la fois une composante anticalcique et une composante antiadrénergique α et β seront d'un intérêt primordial car susceptibles d'applications thérapeutiques plus étendues qu'un β-bloquant isolé ou qu'un inhibiteur calcique isolé. A titre d'exemple, on citera :

- l'éthyl-2 {{ { N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl)amino]-3 propyl } oxy -4 benzènesulfonyl }} -1 indolizine (Ex. 28)
- l'isopropyl-2[(di-n-butylamino-3 propyl)-oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (Ex. 1)

EDOCID: <EP___0235111A1_I_>

35

- l'ethyl-2 [di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (Ex. 8) et
- l'isopropyl-2 {{ { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl)amino]-3 propyl } oxy-4 benzènesulfonyl }} -1 indolizine (Ex. 30)

qui présentent une composante antiadrénergique α et β doublée d'un effet économisateur d'oxygène pouvant apporter un effet thérapeutique chez l'homme dans le syndrome d'angine d'effort, lequel peut par ailleurs être traité par les β-bloquants classiques. Cependant l'intérêt majeur de ces composés résidera dans le fait qu'ils pourront, grâce à leur composante anticalcique, être utilisés dans le traitement de l'angine au repos, syndrome provoqué par l'apparition d'un spasme au niveau des coronaires lequel est combattu actuellement par des composés tels que le diltiazem, le vérapamil ou la nifépidine.

Au surplus, des composés de l'invention se sont également montrés capables de provoquer une augmentation du débit coronaire de manière importante.

Les résultats de tests pharmacologiques effectués en vue de déterminer les propriétés cardiovasculaires des composés de l'invention sont répertoriés ci-dessous.

I. Propriétés inhibitrices calciques

Les propriétés inhibitrices de la translocation calcique au niveau membranaire présentées par les composés de l'invention ont été mises en évidence par mesure de leur action antagoniste vis-à-vis de la réponse contractile à la dépolarisation provoquée par le potassium sur l'aorte isolée de rat. Il est bien établi que la dépolarisation de la membrane d'un muscle lisse par le potassium rend cette dernière perméable au calcium extracellulaire et provoque la contraction musculaire.

Dès lors, la mesure de l'inhibition de la réponse contractile à la dépolarisation par le potassium ou la mesure d'un relâchement de la contraction tonique à la dépolarisation potassique peut constituer une évaluation de la puissance d'un composé en tant qu'inhibiteur de la perméabilité membranaire aux ions Ca++.

La technique utilisée est la suivante :

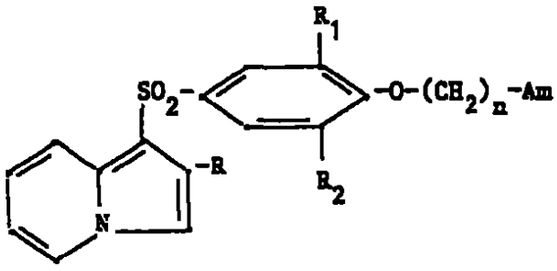
Sur des rats mâles Wistar pesant environ 300g, on prélève l'aorte et on la coupe en bandelettes d'environ 40mm de longueur et 3mm de largeur.

On place ces fragments dans une cuve à organe isolé de 25ml contenant une solution de Krebs-bicarbonate modifiée (NaCl 112mM; KCl 5mM; $NaHCO_3$ 25mM; KH_2PO_4 1mM; $MgSO_4$ 1,2mM; $CaCl_2$ 2,5 mM; glucose 11,5mM; eau distillée jusqu'à 1000ml) parcourue par un courant de carbogène et maintenue à 37°C. On relie la préparation à un microcapteur de force et on enregistre la réponse contractile après amplification sur un enregistreur.

On applique une tension de 2g à la préparation. On maintient celle-ci durant 60 minutes dans la solution de Krebs-bicarbonate modifiée puis on provoque les contractions en remplaçant la solution de Krebs-bicarbonate par une solution de Krebs-potassique (NaCl 17mM; KCl 100mM; $NaHCO_3$ 25mM; KH_2PO_4 1mM; $MgSO_4$ 1,2mM; $CaCl_2$ 2,5mM; glucose 11,5mM; eau distillée jusqu'à 1000ml). Lorsque la réponse contractile de la préparation est devenue reproductible, on introduit, dans le bain, une quantité donnée d'un composé de l'invention. Soixante minutes plus tard un nouveau spasme est provoqué par la dépolarisation potassique.

Les résultants obtenus sur l'aorte éprouvée sont alors exprimés en % de l'effet contracturant maximal avant l'incubation avec la substance à tester.

A titre d'exemples, les résultats suivants ont été obtenus, les composés de formule I étant sous la forme de base, de chlorhydrate ou d'oxalate.



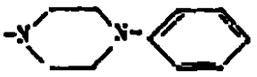
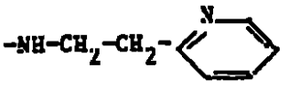
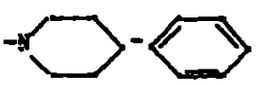
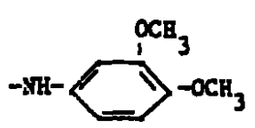
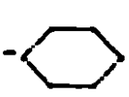
a) A la dose de 10^{-6} M

EPODOC: <EP__0235111A1_I_>

Composés	R	R_1	R_2	n	Am	% de l'effet contracturant maximal
Ex. 12	$n\text{-}C_4H_9$	H	H	3	$-N(n\text{-}C_3H_7)_2$	36,3
Ex. 13	$n\text{-}C_4H_9$	H	H	3	$-N(n\text{-}C_4H_9)_2$	39,8
Ex. 29	$n\text{-}C_4H_9$	H	H	3	$-NH\text{-}C(CH_3)_3$	30,7
Ex. 18		H	H	3	$-N(n\text{-}C_4H_9)_2$	55,6
Ex. 19		CH_3	H	3	$-N(n\text{-}C_4H_9)_2$	77,2
Ex. 24		H	H	3	$-NH\text{-}C(CH_3)_3$	62,1
Ex. 25		H	CH_3	3	$-NH\text{-}C(CH_3)_3$	67,7
Ex. 21	$-C_2H_5$	H	H	3	$-NH(n\text{-}C_4H_9)$	8,3
Ex. 20	$-C_2H_5$	H	H	3	$-N(CH_3)(n\text{-}C_4H_9)$	6,8
Ex. 10	$-C_2H_5$	CH_3	CH_3	3	$-N(n\text{-}C_4H_9)_2$	2,9
Ex. 4	$-CH_3$	H	H	3	$-N(C_2H_5)_2$	77,2
Ex. 5	$-CH_3$	H	H	3	$-N(n\text{-}C_3H_7)_2$	48,9
Ex. 6	$-CH_3$	H	H	3	$-N(n\text{-}C_4H_9)_2$	13,9
Ex. 7	$-C_2H_5$	H	H	3	$-N(n\text{-}C_3H_7)_2$	8,3
Ex. 9	$-C_2H_5$	CH_3	H	3	$-N(n\text{-}C_4H_9)_2$	17,4
Ex. 3	$-C_2H_5$	H	H	3	$-NH\text{-}C(CH_3)_3$	30,7
Ex. 2	$-C_2H_5$	H	H	3		22,6
Ex. 11	$-n\text{-}C_3H_7$	H	H	3	$-N(n\text{-}C_4H_9)_2$	8,8
Ex. 14	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(CH_3)_2$	32,6
Ex. 15	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(C_2H_5)_2$	18,4
Ex. 17	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(n\text{-}C_3H_7)_2$	7,4
Ex. 1	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(n\text{-}C_4H_9)_2$	2,0
Ex. 31	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		16,8
Ex. 32	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		3,6

EPODOC: <EP__0235111A1_I_>

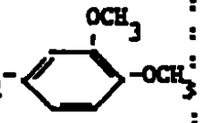
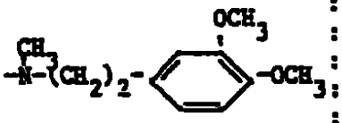
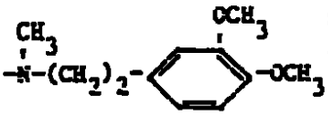
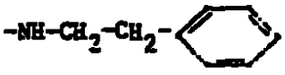
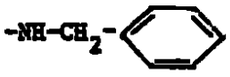
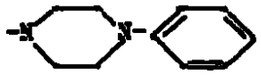
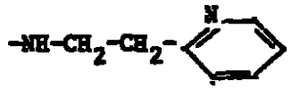
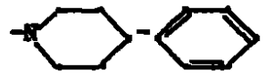
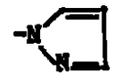
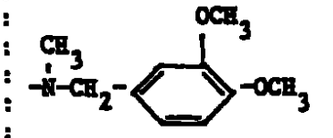
36

Ex. 33	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		24,6
Ex. 34	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		3,3
Ex. 35	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		8,3
Ex. 36	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(n-C_8H_{17})_2$	83,3
Ex. 44	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		29,8
Ex. 51		H	H	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	58,9

b) A la dose de 10^{-7} M

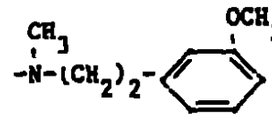
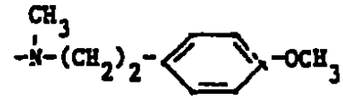
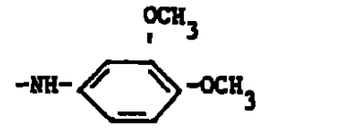
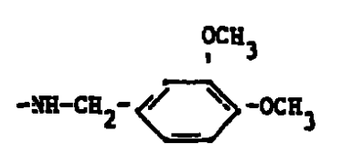
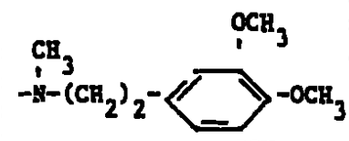
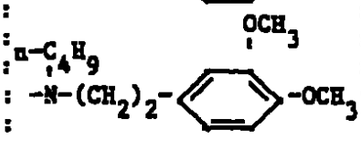
Ex. 21	$-C_2H_5$	H	H	3	$-NH(n-C_4H_9)$	74,7
Ex. 20	$-C_2H_5$	H	H	3	$-N(CH_3)(n-C_4H_9)$	60,0
Ex. 10	$-C_2H_5$	CH_3	CH_3	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	49,0
Ex. 22	$-C_2H_5$	H	H	2	$-N(n-C_4H_9)_2$	37,0
Ex. 23	$-C_2H_5$	H	H	4	$-N(n-C_4H_9)_2$	24,1
Ex. 26	$-C_2H_5$	H	H	3	$-N(n-C_5H_{11})_2$	42,9
Ex. 6	$-CH_3$	H	H	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	69,1
Ex. 7	$-C_2H_5$	H	H	3	$-N(n-C_3H_7)_2$	60,0
Ex. 8	$-C_2H_5$	H	H	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	30,9
Ex. 9	$-C_2H_5$	CH_3	H	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	57,2
Ex. 2	$-C_2H_5$	H	H	3		79,8
Ex. 11	$-n-C_3H_7$	H	H	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	37,7
Ex. 15	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(C_2H_5)_2$	71,2
Ex. 17	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(n-C_3H_7)_2$	50,4
Ex. 1	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	18,9
Ex. 16	$-C(CH_3)_3$	H	H	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	35,8

SCOCID: <EP__0235111A1_I_>

Ex. 27	$-C_2H_5$	H	H	3		7,7
Ex. 28	$-C_2H_5$	H	H	3		14,2
Ex. 30	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		9,4
Ex. 31	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		31,8
Ex. 32	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		19,4
Ex. 33	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		57,6
Ex. 34	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		28,1
Ex. 35	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		25,0
Ex. 36	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(n\text{-}C_8H_{17})_2$	93,7
Ex. 38	$-C_2H_5$	H	H	3		85,9
Ex. 37	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(n\text{-}C_5H_{11})_2$	48,7
Ex. 39	$-CH(CH_3)_2$	H	H	4	$-N(n\text{-}C_4H_9)_2$	17,9
Ex. 40	$-C_2H_5$	H	H	5	$-N(n\text{-}C_4H_9)_2$	49,7
Ex. 41	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		5,3

EPODOC ID: <EP__0235111A1_I_>

37

Ex. 46	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		4,3
Ex. 47	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		17,9
Ex. 44	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		78,9
Ex. 43	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		9,7
Ex. 42	$-CH(CH_3)_2$	H	H	4		21,1
Ex. 45	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		18,7
Ex. 51		H	H	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	80,4

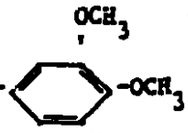
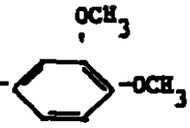
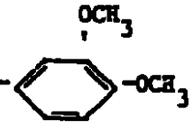
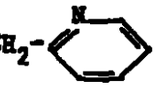
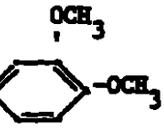
c) A la dose de 10^{-8} M

Ex. 10	$-C_2H_5$	CH_3	CH_3	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	82,6
Ex. 22	$-C_2H_5$	H	H	2	$-N(n-C_4H_9)_2$	90,2
Ex. 23	$-C_2H_5$	H	H	4	$-N(n-C_4H_9)_2$	77,8
Ex. 26	$-C_2H_5$	H	H	3	$-N(n-C_5H_{11})_2$	82,9
Ex. 1	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	61,0
Ex. 16	$-C(CH_3)_3$	H	H	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	78,7

65

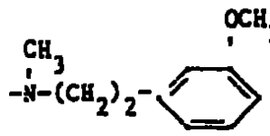
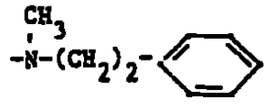
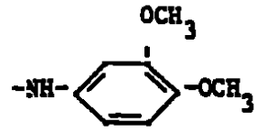
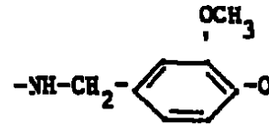
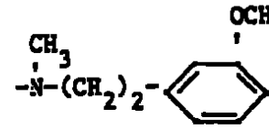
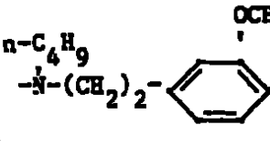
.OCID: <EP___0235111A1_I_>

02

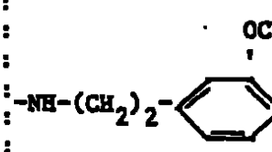
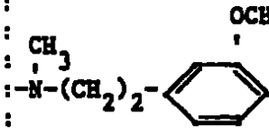
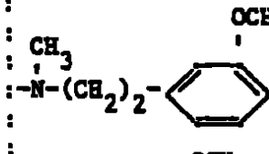
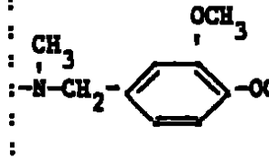
Ex. 27	$-C_2H_5$	H	H	3		58,9
Ex. 28	$-C_2H_5$	H	H	3		60,2
Ex. 30	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		40,1
Ex. 31	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		73,9
Ex. 32	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		65,9
Ex. 33	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		87,0
Ex. 34	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		82,6
Ex. 35	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		65,6
Ex. 37	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(n-C_5H_{11})_2$	77,8
Ex. 39	$-CH(CH_3)_2$	H	H	4	$-N(n-C_4H_9)_2$	62,9
Ex. 40	$-C_2H_5$	H	H	5	$-N(n-C_4H_9)_2$	87,9
Ex. 41	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		26,1

EDOCID: <EP___0235111A1_I_>

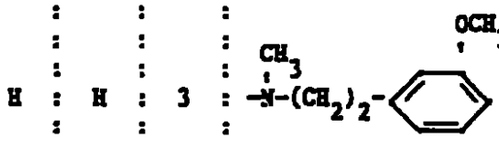
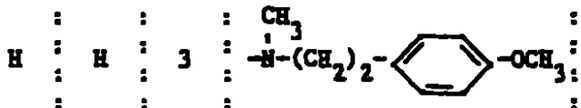
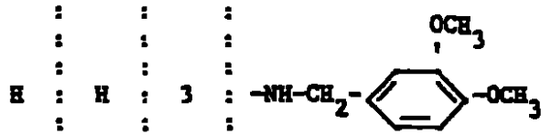
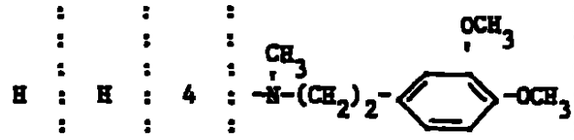
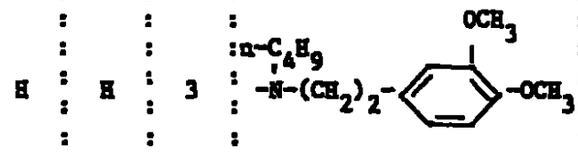
38

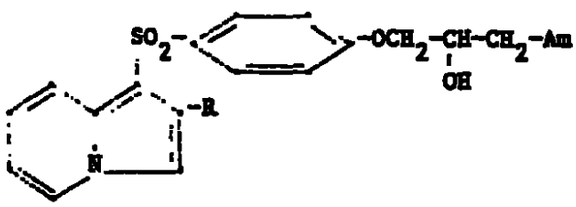
Ex. 46	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		49,5
Ex. 47	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		69,6
Ex. 44	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		89,5
Ex. 43	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		58,4
Ex. 42	$-CH(CH_3)_2$	H	H	4		53,9
Ex. 45	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		62,3

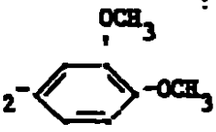
d) <u>A la dose de 10^{-9} M</u>

Ex. 27	$-C_2H_5$	H	H	3		81,6
Ex. 28	$-C_2H_5$	H	H	3		85,4
Ex. 30	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		81,7
Ex. 41	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		70,9

EDOCID: <EP___0235111A1_I_>

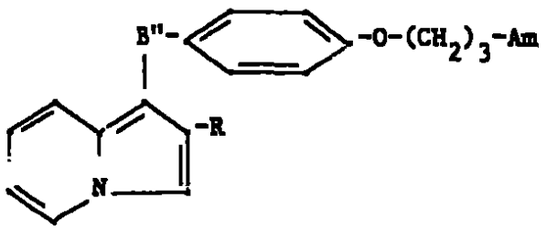
Ex. 46	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		78,1
Ex. 47	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		86,5
Ex. 43	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		88,7
Ex. 42	$-CH(CH_3)_2$	H	H	4		78,8
Ex. 45	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3		80,7

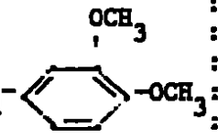


Composé	R	Am	% de l'effet contracturant maximal			
			10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-8} M	10^{-9} M
Ex.49	$-CH(CH_3)_2$	$-N-(n-C_4H_9)_2$	5,4	12,8	67,6	80,2
Ex.50	$-CH(CH_3)_2$		4,6	6,6	44	78

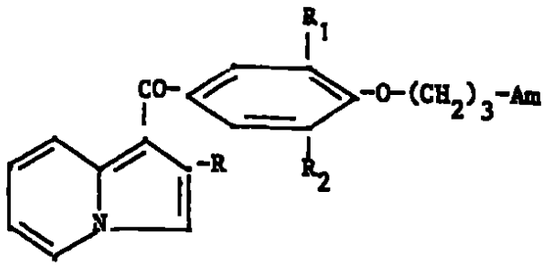
DOCID: <EP__0235111A1_I_>

39



Composé	B"	R	Am	% de l'effet contracturant maximal			
				10^{-5}M	10^{-6}M	10^{-7}M	10^{-8}M
Ex. 52	-S-	$-CH(CH_3)_2$	$-N-(n-C_4H_9)_2$	69,2	81,2	-	-
Ex. 53	-S-	$-CH(CH_3)_2$		59,8	75,4	-	-
Ex. 54	-SO-	$-CH(CH_3)_2$	$-N-(n-C_4H_9)_2$	-	-	74,3	82,4

A titre de comparaison, on a obtenu les résultats suivants avec des composés connus :



ISOCID: <EP___0235111A1_I_>

Composé	R	R_1	R_2	Am	% de l'effet contracturant maximal	
					10^{-6} M	10^{-7} M
Composé A	$n-C_4H_9$	H	H	$-N(n-C_4H_9)_2$	25,0	74,4
Composé B	$-C_2H_5$	CH_3	CH_3	$-N(n-C_4H_9)_2$	19,3	64,7
Composé C	$-C_2H_5$	H	H	$-N(n-C_3H_7)_2$	37,9	89,1

En établissant un rapport d'activité entre les composés de l'invention et les composés antérieurs correspondants, on obtient les résultats suivants :

Composés	Rapport d'activité
Composé (Ex. 7) / Composé C	6,0
Composé (Ex. 13) / Composé A	2,0
Composé (Ex. 10) / Composé B	2,2

Ces résultats montrent la supériorité des composés de l'invention sur les composés antérieurs correspondants.

II. Propriétés antiadrénergiques

Le but de ce test est de déterminer la capacité des composés de l'invention de réduire l'augmentation de la pression sanguine induite par l'épinéphrine (effet anti-α) et l'accélération de la fréquence cardiaque induite par l'isoprénaline (effet anti-β) chez le chien préalablement anesthésié au pentobarbital et atropiné.

On détermine d'abord pour chaque chien la dose d'épinéphrine (entre 3 et 10 µg/kg) qui provoque une augmentation reproductible de la pression artérielle d'environ 133.10²Pa et la dose d'isoprénaline (1 à 2 µg/kg) qui provoque une augmentation reproductible de la fréquence cardiaque d'environ 70 battements/minute. On injecte alternativement toutes les dix minutes la dose d'épinéphrine et d'isoprénaline ainsi déterminée et après obtention de deux réponses de référence successives, on administre une quantité du composé à étudier par voie intraveineuse.

- Effet anti-α

On enregistre le pourcentage de réduction de l'hypertension provoquée par le composé à étudier comparativement à l'hypertension de référence obtenue précédemment (environ 100 mm Hg).

- Effet anti-β

On enregistre le pourcentage de réduction de l'accélération de la fréquence cardiaque provoquée par le composé à étudier comparativement à la tachycardie de référence mesurée précédemment (environ 70 battements).

Dans les deux cas, on a exprimé les résultats de la réduction de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque comme suit :

\+ pour une réduction < 50%

\++ pour une réduction ≥ 50%

\+++ pour une réduction sub-totale (réduction presque complète)

On a enregistré les résultats suivants :

EPODOC: <EP___0235111A1_I_>

40

Composés	Dose (mg/kg)	Effet anti-α	Effet anti-β
Ex. 7	5	+++	+++
Ex. 8	0,5	++	+
Ex. 9	1	++	++
Ex. 26	0,5	+++	++
Ex. 20	5	+++	+++
Ex. 21	5	+++	+++
Ex. 2	5	+++	++
Ex. 27	1	+++	++
Ex. 28	0,1	+++	++
Ex. 23	1	+++	+++
Ex. 11	1	++	++
Ex. 12	5	++	+++
Ex. 13	5	++	++
Ex. 29	5	+++	++
Ex. 14	2,5	+++	+++
Ex. 15	2,5	+++	+++
Ex. 17	1,3	+++	++
Ex. 30	0,1	+++	+++
Ex. 1	0,5	++	++
Ex. 42	0,1	+++	+++
Ex. 43	0,2	+++	+++
Ex. 45	0,1	++	++
Ex. 46	0,1	+++	+++
Ex. 47	0,3	++	+
Ex. 49	1	+++	++
Ex. 50	0,1	+++	+++
Ex. 51	5,2	+++	++
Ex. 52	5,4	+++	++
Ex. 53	6,1	+++	+
Ex. 10	2,5	+++	+

A titre de comparaison, les composés connus présentent les effets antiadrenergiques suivants :

EPODOC: <EP__0235111A1_I_>

43

Composés	Dose (mg/kg)	Effet anti-α	Effet anti-β
Composé A	10	+	0
Composé B	10	+	+
Composé C	10	+	++
Composé D *	10	-	0

* : éthyl-2[(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-1 indolizine

Ces résultats prouvent que les composés de l'invention présentent une activité antiadrénergique α et β beaucoup plus importante que celle des composés de l'art antérieur.

ii. Toxicité

On a déterminé, par voie intraveineuse chez la souris, la toxicité aiguë des composés de l'invention selon la méthode de LITCHFIELD et WILCOXON (J. Pharm . Exp. Therap. 1948, 96, 99).

On a obtenu les résultats suivants exprimés sous forme de DL_{50} comparativement à un dérivé de benzoyl-indolizine en l'occurrence l'éthyl-2 [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine ou butoprozine.

Composés	DL_{50} (mg/kg)
Ex. 6	31
Ex. 11	28
Ex. 7	26
Ex. 18	35
Ex. 19	60
Ex. 13	31
Ex. 9	55
Ex. 28	32
Ex. 30	140
Butoprozine	23

Ces résultats montrent que les composés de l'invention se comparent favorablement à la butoprozine en ce qui concerne la toxicité.

Les compositions thérapeutiques selon l'invention peuvent être présentées sous toute forme convenant à l'administration en thérapie humaine ou vétérinaire. Pour ce qui concerne l'unité d'administration, celle-ci peut prendre la forme, par exemple, d'un comprimé, d'une dragée, d'une capsule, d'une gélule, d'une poudre, d'une suspension ou d'un sirop pour l'administration orale, d'un suppositoire pour l'administration rectale ou d'une solution ou suspension pour l'administration parentérale.

Les compositions thérapeutiques de l'invention pourront comprendre, par unité d'administration, par exemple de 50 à 500mg en poids d'ingrédient actif pour l'administration orale, de 50 à 200mg d'ingrédient actif pour l'administration rectale et de 50 à 150mg d'ingrédient actif pour l'administration parentérale.

Suivant la voie d'administration choisie, les compositions thérapeutiques ou vétérinaires de l'invention seront préparées en associant au moins un des composés de formule I ou un sel d'addition non toxique de ce composé avec un excipient approprié, ce dernier pouvant être constitué par exemple d'au moins un ingrédient sélectionné parmi les substances suivantes : lactose, amidons, talc, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone, acide alginique, silice colloïdale, eau distillée, alcool benzylique ou agents édulcorants.

Les Exemples, non limitatifs suivants, illustrent l'invention :

EXEMPLE 1

EPODOC: <EP__0235111A1_I_>

41

Préparation de l'oxalate d'isopropyl-2 [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33513 A)

a) Isopropyl-2 (tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine

On porte au reflux durant 22 heures, un mélange de 0,05 mole de tosyloxy-4 phényl β-picolylsulfone, 0,15 mole de bromo-1 méthyl-3 butan-2 one et 0,05 mole de carbonate de potassium dans 100ml de méthyléthylcétone. Après ce laps de temps, on ramène le milieu réactionnel à la température ambiante puis on le filtre. On évapore soigneusement le filtrat sous vide afin de chasser la bromocétone en excès. On reprend le résidu pâteux dans de l'éther de pétrole, on le triture et on le filtre. On élimine ainsi les dernières traces de bromocétone.

On reprend le cake obtenu dans un mélange de 200ml d'acétone/eau 70/30, on acidifie par quelques gouttes d'acide chlorhydrique puis on porte quelques minutes à ébullition. Après refroidissement et filtration, on isole un solide blanc que l'on peut recristalliser dans un mélange acétone/eau.

De cette manière, on obtient l'isopropyl-2 (tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine avec un rendement de 70%.

P.F. : 160-163°C

A partir des produits de départ appropriés et en utilisant le procédé décrit ci-dessus, on a préparé les composés suivants :

Méthyl-2 (tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 169°C (acétone)
Ethyl-2 (tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 190°C (acétone)
n-Propyl-2 (tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 189°C (acétone)
Ethyl-2(méthyl-3 tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 164°C (méthanol/chloroforme)
n-Butyl-2(tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 145°C (acétone)
Phényl-2(tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 188°C (dichloréthane)
Ethyl-2(diméthyl-3,5 tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 161°C (acétone)
Cyclohexyl-2(tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 173-175°C (acétone/eau)
tertio-Butyl-2(tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
Huileux.

b) Isopropyl-2(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine

On verse 0,034 mole d'isopropyl-2 (tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine dans un mélange de 80ml d'eau contenant 0,34 mole d'hydroxyde de sodium et 80ml d'éthanol puis on porte le mélange réactionnel au reflux pendant 24 heures.

Après refroidissement, on dilue la solution avec 300 ml d'eau puis on extrait à l'éther éthylique. Après acidification de la phase aqueuse, on observe la formation d'un précipité que l'on essore et sèche.

De cette manière, on obtient l'isopropyl-2 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine avec un rendement de 90%. P.F. : 179-180°C (isopropanol/eau 3/1).

A partir des produits de départ appropriés et en utilisant le procédé décrit ci-dessus, on a préparé les composés suivants :

Méthyl-2(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 177°C (méthanol/eau)
Ethyl-2(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 204°C (acétate d'éthyle)
n-Propyl-2 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 225°C (isopropanol)
Ethyl-2 (méthyl-3 hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 214°C (isopropanol)
n-Butyl-2 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 190°C (isopropanol)
Phényl-2 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 234°C (méthanol)
Ethyl-2 (diméthyl-3,5 hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 183°C (isopropanol)
tertio-Butyl-2 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 169°C (chloroforme/éther de pétrole)
Cyclohexyl-2 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine
P.F. : 217°C (isopropanol/éther de pétrole)

:SDOCID: <EP___0235111A1_I_>

c) Oxalate d'isopropyl-2 [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine.

A 0,012 mole d'isopropyl-2 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine dans 100ml de méthyléthylcétone, on ajoute 0,015 mole de chloro-1 di-n-butylamino-3 propane et 0,018 mole de carbonate de potassium finement broyé. On porte le mélange au reflux pendant 24 heures puis on le ramène à la température ambiante. On filtre les sels inorganiques et on évapore le filtrat sous le vide de la trompe à eau. On obtient une huile que l'on purifie par chromatographie sur colonne sèche d'alumine.

Le composé désiré, sous forme basique, ainsi purifié peut être isolé à l'état cristallin. On forme l'oxalate du produit obtenu par addition d'une quantité stoechiométrique d'acide oxalique à une solution de la base dissoute dans l'acétone.

De cette manière, on obtient l'oxalate d'isopropyl-2 [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine avec un rendement de 26%. P.F. : 133°C (isopropanol)

De la même manière que précédemment, on a préparé le composé suivant : Cyclohexyl-2 [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine P.F. : 130-131°C (methanol) (SR 33641) (Exemple 51)

EXEMPLE 2

Préparation du chlorhydrate d'éthyl-2 [(pipéridino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33528 A)

a) Ethyl-2 [(bromo-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine

On dissout 0,01 mole d'éthyl-2 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine dans 50ml de méthyléthylcétone. On ajoute 0,02 mole de carbonate de potassium et on porte le mélange au reflux pendant une heure.

On ajoute ensuite 0,04 mole de dibromo-1,3 propane et on poursuit le reflux durant 24 heures. Après réaction, on élimine les sels par filtration et on évapore la solution à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice (solvant d'élution : dichloroéthane).

De cette manière, on obtient l'éthyl-2 [(bromo-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine avec un rendement de 70%.

P.F. : 136°C (acétone)

A partir des produits de départ appropriés et en utilisant le procédé décrit ci-dessus, on a obtenu les composés suivants :

n-Butyl-2 [(bromo-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine
P.F. : 119°C (acétone)
Isopropyl-2 [(bromo-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine
P.F. : 131°C (acétone)
Phényl-2 [(bromo-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine
P.F. : 199°C (dichloroéthane)
Ethyl-2 [(bromo-2 éthyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine
Huileux
Ethyl-2 [(bromo-4 butyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine
P.F. : 111°C (cyclohexane)
Isopropyl-2 [(bromo-4 butyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine
P.F. : 111°C (acétate d'éthyle/éther de pétrole)
Phényl-2 [(bromo-3 propyl)oxy-4 méthyl-3 benzènesulfonyl]-1 indolizine
Huileux.

b) Chlorhydrate d'éthyl-2 [(pipéridino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine.

On met en solution dans 25ml de butanol, 0,005 mole d'éthyl-2 [(bromo-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine. On y ajoute 0,01 mole de carbonate de potassium et 0,01 mole de pipéridine puis on chauffe le mélange réactionnel au bain-marie pendant 20 heures.

Après ce laps de temps, on évapore à sec sous vide et on obtient ainsi une huile que l'on reprend dans l'éther éthylique. On élimine un insoluble formé de sels et on évapore à sec la solution éthérée. On purifie le résidus par chromatographie sur colonne sèche de silice en utilisant comme solvant un mélange chloroforme/méthanol 8/2 et on dissout l'huile pure obtenue, dans un mélange, d'acétone et d'éther éthylique.

On forme alors le chlorhydrate par addition d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther éthylique.

De cette manière, on obtient le chlorhydrate d'éthyl-2 [(pipéridino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine.
Rendement : 54%
P.F. : 183°C (acétone)

EXEMPLE 3

Préparation du chlorhydrate d'éthyl-2 [(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33511 A)

On chauffe au bain-marie à 100°C et pendant 48 heures, un mélange de 0,007 mole d'éthyl-2 [(bromo-3

<DOCID: <EP___0235111A1_I_>

propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine et de 0,07 mole de tertiobutylamine dans 50ml de toluène.

Après réaction, on évapore soigneusement à sec et sous vide et on reprend le résidu dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. On extrait avec du dichlorométhane et on évapore la phase organique à sec. On obtient un résidu huileux que l'on purifie par chromatographie sur colonne sèche de silice en utilisant comme solvant un mélange dichlorométhane/ammoniac/méthanol.

On reprend dans l'acétate d'éthyle le composé désiré purifié sous forme basique et on forme le chlorhydrate en y ajoutant, goutte à goutte, de l'acide chlorhydrique en solution dans l'éther éthylique.

De cette manière, on obtient le chlorhydrate d'éthyl-2 [(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine.

Rendement : 68%

P.F. : 229-231°C (acétate d'éthyle-méthanol)

A partir des produits de départ appropriés et en utilisant les procédés décrits dans les Exemples précédents, on a préparé les composés suivants :

Oxalate de méthyl-2 [(diéthylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33520 A) (Exemple 4)
P.F. : 153°C (dichloroéthane/méthanol)

Méthyl-2 [(di-n-propylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33518) (Exemple 5)
P.F. : 107-108°C (méthanol)

Oxalate de méthyl-2 [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33133 A) (Exemple 6)
P.F. : 131°C (acétate d'éthyle)

Chlorhydrate d'éthyl-2 [(di-n-propylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33305 A) (Exemple 7)
P.F. : 192°C (acétone)

Chlorhydrate d'éthyl-2 [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33306 A) (Exemple 8)
P.F. : 153°C (acétone)

Chlorhydrate d'éthyl-2 [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 méthyl-3 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33508 A) (Exemple 9)
P.F. : 200-203°C (méthyléthylcétone/méthanol)

Chlorhydrate d'éthyl-2 [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 diméthyl-3,5 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33538 A) (Exemple 10)
P.F. : 136-137°C (acétate d'éthyle/méthanol)

Oxalate de n-propyl-2 [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33220 A) (Exemple 11)
P.F. : 111°C (isopropanol)

Oxalate de n-butyl-2 [(di-n-propylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33507 A) (Exemple 12)
P.F. : 110-113°C (isopropanol)

Oxalate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33504 A) (Exemple 13)
P.F. : 85-87°C (acétate d'éthyle)

Isopropyl-2 [(diméthylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33517) (Exemple 14)
P.F. : 90-92°C (diisopropyléther/diéthyléther)

Isopropyl-2 [(diéthylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33516) (Exemple 15)
P.F. : 90-92°C (diisopropyléther)

tertio-Butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33541) (Exemple 16)
P.F. : 90-92°C (hexane)

Oxalate d'isopropyl-2 [(di-n-propylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33512 A) (Exemple 17)
P.F. : 164-165°C (méthyléthylcétone/méthanol)

Chlorhydrate de phényl-2 [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33369 A) (Exemple 18)
P.F. : 158°C (acétone)

Chlorhydrate de phényl-2 [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 méthyl-3 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33486 A) (Exemple 19)
P.F. : 194°C (méthanol)

Oxalate d'éthyl-2 [(N-méthyl N-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33533 A) (Exemple 20)
P.F. : 163°C (acétone)

Oxalate d'éthyl-2 [(n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33534 A) (Exemple 21)
P.F. : 141°C (acétone)

Chlorhydrate d'éthyl-2 [(di-n-butylamino-2 éthyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33547 A) (Exemple 22)
P.F. : 153°C (acétate d'éthyle)

Hémioxalate d'éthyl-2 [(di-n-butylamino-4 butyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33548 A) (Exemple 23)

·SCOCID· <EP__0235111A1_I_>

P.F. : 150°C (acétate d'éthyle)
Chlorhydrate de phényl-2 [(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33370 A) (Exemple 24)
P.F. : 228°C (acétone)
Chlorhydrate de phényl-2 [(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 méthyl-3 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33485 A) (Exemple 25)
P.F. : 181°C (méthanol)
Chlorhydrate d'éthyl-2 [(di-n-pentylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33550 A) (Exemple 26)
P.F. : 132-133°C (acétate d'éthyle/méthanol)
Oxalate d'éthyl-2 { [(diméthoxy-3,4 β-phénéthylamino)-3 propyl]oxy-4 benzènesulfonyl } -1 indolizine (SR 33544 A) (Exemple 27)
P.F. : 179-181°C (méthanol)
Ethyl-2 {{ { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl)amino]-3 propyl } oxy-4 benzènesulfonyl }} -1 indolizine (SR 33549) (Exemple 28)
P.F. : 78-80°C (diisopropyl éther)
Oxalate de n-butyl-2 [(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33503 A) (Exemple 29)
P.F. : 207-208°C (méthanol)
Isopropyl-2 {{ { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl)amino]-3 propyl } oxy-4 benzènesulfonyl }} -1 indolizine (SR 33557) (Exemple 30)
P.F. : 82-83°C (diisopropyléther/dichlorométhane)
Chlorhydrate d'isopropyl-2 [(β-phénéthylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33577 A) (Exemple 31)
P.F. : 209-210°C (acétate d'éthyle/méthanol)
Chlorhydrate d'isopropyl-2 [(benzylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33578 A) (Exemple 32)
P.F. : 193-195°C (acétate d'éthyle/méthanol)
Isopropyl-2 [(N-phénylpipérazino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33579) (Exemple 33)
P.F. : 135-136°C (méthanol/dichlorométhane)
Dioxalate d'isopropyl-2 { [(pyridyl-2 éthylamino)-3 propyl]oxy-4 benzènesulfonyl }-1 indolizine (SR 33582 A) (Exemple 34)
P.F. : 154-156°C (méthanol)
Isopropyl-2 { [(phényl-3 pipéridino)-3 propyl]oxy-4 benzènesulfonyl } -1 indolizine (SR 33583) (Exemple 35)
P.F. : 79-80°C (méthanol)
Isopropyl-2 [(di-n-octylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33584) (Exemple 36)
P.F. : < 50°C (pâteux)
Chlorhydrate d'isopropyl-2 [(di-n-pentylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33603 A) (Exemple 37)
P.F. : 138°C (méthyléthylcétone/éther éthylique 2:1)
Ethyl-2 { [(imidazolyl-1)-3 propyl]oxy-4 benzènesulfonyl } -1 indolizine (SR 33590) (Exemple 38)
P.F. : 130-131°C (acétate d'éthyle/méthanol/éther éthylique)
Isopropyl-2 [(di-n-butylamino-4 butyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33606) (Exemple 39)
P.F. : 96°C (n-hexane)
Ethyl-2 [(di-n-butylamino-5 pentyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33607) (Exemple 40)
P.F. : 89-90°C (n-hexane)
Isopropyl-2 {{ { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 benzyl)amino]-3 propyl } oxy-4 benzènesulfonyl }} -1 indolizine (SR 33611) (Exemple 41)
P.F. : 98-100°C (diisopropyléther/dichlorométhane)
Isopropyl-2 {{ { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl)amino]-4 butyl } oxy-4 benzènesulfonyl }} -1 indolizine (SR 33620) (Exemple 42)
P.F. : 84-86°C (hexane)
Isopropyl-2 {{ { [(diméthoxy-3,4 benzyl)amino]-3 propyl } oxy-4 benzènesulfonyl }} -1 indolizine (SR 33621) (Exemple 43)
P.F. : 109-111°C (éther diisopropylique/dichloroéthane)
Chlorhydrate d'isopropyl-2 { [(diméthoxy-3,4 anilino)-3 propyl]oxy-4 benzènesulfonyl } -1 indolizine (SR 33624 A) (Exemple 44)
P.F. : 200-203°C (chlorure de méthylène)
Isopropyl-2 {{ { [N-n-butyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl)amino]-3 propyl } oxy-4 benzènesulfonyl }} -1 indolizine (SR 33629 A) (Exemple 45)
P.F. : 108-110°C (acétate d'éthyle/méthanol)
Oxalate acide d'isopropyl-2 {{ { [N-méthyl N-(méthoxy-3 β-phénéthyl)amino]-3 propyl } oxy-4 benzènesulfonyl }} -1 indolizine (SR 33632 A) (Exemple 46)
P.F. : 111-113°C (acétate d'éthyle/méthanol)
Oxalate acide d'isopropyl-2 {{ {]N-méthyl N-(méthoxy-4 β-phénéthyl)amino]-3 propyl } oxy-4 benzènesul-

<DOCID: <EP___0235111A1_I_>

43

fonyl }} -1 indolizine (SR 33638) (Exemple 47)
P.F. : 140-144°C (acétate d'éthyle/méthanol)
Isopropyl-2 { [(diphénylméthyl-4 pipérazino)-3 propyl]oxy-4 benzènesulfonyl }-1 indolizine (SR 33663 A) (Exemple 48)
P.F. : 170°C (méthanol/dichlorométhane)

EXEMPLE 49

Préparation du chlorhydrate d'isopropyl-2 [(di-n-butylamino-3 hydroxy-2 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine (SR 33644 A)

a) Isopropyl-2 [(époxy-2,3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine

Sous agitation, on chauffe à 90°C pendant 20 heures, un mélange de 0,02 mole d'isopropyl-2 (hydroxy-4 benzènesulphonyl)-1 indolizine, 0,02 mole de carbonate de potassium et 40ml d'épichlorhydrine. Après cette période, on élimine sous vide l'épichlorhydrine en excès et on reprend le résidu dans du toluène. On lave la solution avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium puis avec de l'eau. On évapore à sec sous vide la phase organique pour obtenir une huile que l'on purifie par passage sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit désiré cristallise lentement.

De cette manière, on obtient l'isopropyl-2 [(époxy-2,3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine avec un rendement de 68%.
P.F. : 110-111°C (méthanol)

b) Chlorhydrate d'isopropyl-2 [(di-n-butylamino-3 hydroxy-2 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine.

On porte au reflux durant une heure, une solution de 0,0027 mole d'isopropyl-2 [(époxy-2,3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine et 0,015 mole de di-n-butylamine dans 10ml de méthanol. On ramène la solution à température ambiante et on élimine sous vide la di-n-butylamine en excès ainsi que le solvant. On reprend dans l'éther éthylique anhydre le résidu obtenu et on forme le chlorhydrate du composé désiré par ajout de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique.

De cette manière, on obtient le chlorhydrate d'isopropyl-2[(di-n-butylamino-3 hydroxy-2 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine que l'on recristallise dans un mélange acétone/éther éthylique.
Rendement : 68,9%
P.F. : 155-156°C.

EXEMPLE 50

Préparation du chlorhydrate d'isopropyl-2 {{ { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthylamino]-3 hydroxy-2 propyl } oxy-4 benzènesulfonyl }} -1 indolizine (SR 33656 A)

A une solution de 0,075 mole d'isopropyl-2[(époxy-2,3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine dissous dans 25ml de méthanol, on ajoute 0,01 mole de chlorhydrate de N-méthyl diméthoxy-3,4 β-phénéthylamine et 0,011 mole de triéthylamine. On porte le mélange au reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, on évapore à sec sous vide le milieu réactionnel et on reprend le résidu huileux dans du dichlorométhane et de l'eau légèrement alcaline. On lave la phase organique, sèche et évapore sous vide. On obtient ainsi un composé brut que l'on purifie par chromatogrpahie sur colonne de silice désactivée à la diéthylamine (éluant : dichlorométhane). On dissout le produit purifié dans l'éther éthylique anhydre et on forme le chlorhydrate du composé désiré par ajout de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique. Le chlorhydrate en question précipite.

De cette manière, on obtient le chlorhydrate d'isopropyl-2 {{ { N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl)amino]-3 hydroxy-2 propyl } oxy-4 benzènesulfonyl }} -1 indolizine.
P.F. : 110°C

EXEMPLE 52

Préparation de l'oxalate de [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 phénylthio]-1 isopropyl-2 indolizine (SR 33650 A)

a) Bromure de (méthyl-3 oxo-2 butyl)-1 { [(hydroxy-4 phényl)thio]méthyl } -2 pyridinium.

On chauffe à ébullition durant 24 heures, un mélange de 0,02 mole d' { [(hydroxy-4 phényl)thio]méthyl } -2 pyridine et de 0,03 mole de bromométhyl-isopropylcétone dans 160ml d'acétone. Après cette période, on ramène le milieu réactionnel à la température ambiante et on observe un précipité qui augmente par addition d'éther éthylique sec. On filtre ce précipité, lave à l'éther éthylique sec et sèche sous vide.

De cette manière, on obtient le bromure de (méthyl-3 oxo-2 butyl)-1 { [(hydroxy-4 phényl)thio]méthyl } -2 pyridinium que l'on utilise sous forme brute.
Rendement : 65%
P.F. : 175°C

ISDOCID: <EP__0235111A1_I_>

b) [(Hydroxy-4 phényl)thio]-1 isopropyl-2 indolizine

On dissout dans l'eau le bromure de pyridinium obtenu à l'étape précédente et on ajoute, à cette solution, un excès de bicarbonate de sodium. On chauffe le mélange pendant 25 minutes à 90°C puis on le ramène à température ambiante. On obtient ainsi une huile que l'on lave par décantation. On dissout cette huile dans du méthanol et on filtre puis évapore à sec la solution méthanolique. On purifie alors par chromatographie sur colonne de silice le produit brut obtenu (éluant : dichlorométhane/hexane 1/1).

De cette manière, on obtient l'[(hydroxy-4 phényl)thio]-1 isopropyl-2 indolizine avec un rendement de 90%.
P.F. : 100°C.

c) Oxalate de [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 phénylthio]-1 isopropyl-2 indolizine.

A une solution de 0,01 mole d'[(hydroxy-4 phényl)thio]-1 isopropyl-2 indolizine dans 80ml de diméthylsulfoxyde, on ajoute 5g de carbonate de potassium anhydre et 0,015 mole de chloro-1 di-n-butylaminopropane. On maintient le milieu réactionnel sous agitation durant 24 heures ensuite on le lave avec 500ml d'eau. On extrait la solution avec de l'éther éthylique et on lave la phase organique avec de l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, on filtre et évapore à sec pour obtenir le produit désiré sous forme brute. On dissout alors ce produit brut dans l'éther éthylique sec et on ajoute une solution d'acide oxalique dans l'éther éthylique.

De cette manière, on obtient l'oxalate de [(di-n-butylamino-3 propyl) oxy-4 phénylthio]-1 isopropyl-2 indolizine avec un rendement de 65%.
P.F. : 118°C (éthanol/éther diisopropylique).

En utilisant la même méthode que précédemment mais au départ du produit approprié, on a obtenu le composé suivant :
Oxalate de {{ { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl)amino]-3 propyl } oxy-4 phénylthio }} -1 isopropyl-2 indolizine (SR 33851) (Exemple 53).
P.F. : 110°C.

EXEMPLE 54

Préparation de l'oxalate de { (di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 phényl } (isopropyl-2 indolizinyl-1)sulfoxyde (SR 33844)

A une solution de 0,0017 mole d'oxalate de [(di-n-butylamino-3 propyl) oxy-4 phénylthio-1 isopropyl]-2 indolizine dans 10ml de chlorure de méthylène, on ajoute, goutte à goutte, à la température de 0°C, une solution de 0,0019 mole d'acide chloro-3 perbenzoïque dans 10ml de chlorure de méthylène. On laisse le milieu réactionnel revenir à la température ambiante et on poursuit la réaction pendant 15 minutes. On lave le milieu deux fois avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis avec de l'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore à sec pour obtenir le produit désiré sous forme basique. On dissout ce produit brut dans l'éther éthylique et on ajoute une solution d'acide oxalique dans l'éther éthylique.

De cette manière, on obtient l'oxalate de { (di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 phényl } (isopropyl-2 indolizynyl-1) sulfoxyde avec un rendement de 20%.
P.F. : 70°C.

EXEMPLE 55

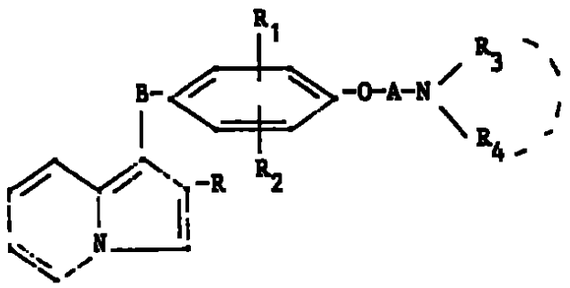
Selon des techniques pharmaceutiques connues, on a préparé une capsule contenant les ingrédients suivants :

Ingrédient	mg
Composé de l'invention	100,0
Amidons	99,5
Silice colloïdale	0,5
	200,0

Revendications

1. Dérivés d'indolizine correspondant à la formule générale :

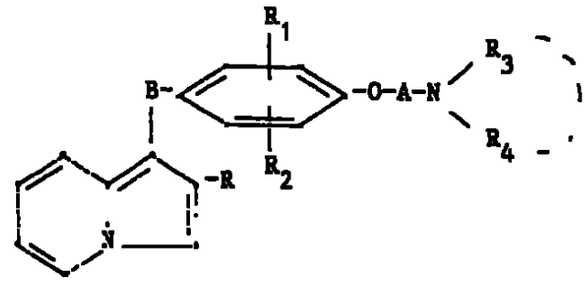
ISDOCID: <EP___0235111A1_I_>



I

dans laquelle:
B représente un groupement -S-, -SO- ou -SO_2-,
R représente l'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, un radical cycloalkyle comportant au maximum 6 atomes de carbone ou un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, sélectionnés parmi des atomes d'halogène et parmi des groupements alkyles inférieurs, alcoxy inférieurs ou nitro,
R_1 et R_2, qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, le radical méthyle ou éthyle ou un halogène,
A représente un radical alkylène, linéaire ou ramifié, ayant de 2 à 5 atomes de carbone ou le radical hydroxy-2 propylène,
R_3 représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ou un radical de formule :
-Alk-R_5
dans laquelle Alk représente une liaison simple ou un radical alkylène, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 5 atomes de carbone et R_5 représente un radical pyridyle, phényle, méthylènedioxy-2,3 phényle, méthylènedioxy-3,4 phényle ou un groupement phényle substitué par un ou plusieurs substituant identiques ou différents sélectionnés parmi des atomes d'halogène, des groupements alkyles inférieurs ou des groupements alcoxy inférieurs,
R_4 représente l'hydrogène ou un radical alkyle,
ou R_3 et R_4, lorsqu'ils sont pris ensemble, représentent un radical alkylène ou alcénylène ayant de 3 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle ou éventuellement interrompu par -O-, -NH-, -N= ou -N(R_8)-, R_8 représentant un radical alkyle inférieur ou phényle ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables de ces dérivés.

2. Dérivés d'indolizine correspondant à la formule générale :



dans laquelle :
B représente un groupement -S-, -SO- ou -SO_2-,
R représente l'hydrogène, un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertiobutyle, méthyl-1 propyle, n-pentyle, néopentyle, phényle, mono-fluoro-, mono-chloro- ou mono-bromo-phényle, di-fluoro-, di-chloro- ou di-bromo-phényle, mono-méthyl ou di-méthyl-phényle, mono-méthoxy- ou di-méthoxy-phényle, nitro-phényle ou méthyl-phényle substitué par un atome d'halogène,
R_1 et R_2, qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, le chlore, le brome ou l'iode ou le radical méthyle,
A représente un radical éthylène-1,2; propylène-1,3; méthyl-2 propylène-1,3; tétraméthylène-1,4; pentaméthylène-1,5 ou hydroxy-2 propylène,
R_3 représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertiobutyle, méthyl-1 propyle, n-pentyle, n-hexyle, n-heptyle, n-octyle, phényle, benzyle, phénéthyle, méthoxyphénéthyle, diméthoxyphénéthyle, diméthylphénéthyle, diméthoxybenzyle, pyridyléthyle ou un radical phénéthyle substitué dans la partie aromatique par des radicaux méthyle et méthoxy,
R_4 représente l'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertiobutyle, n-pentyle, néopentyle, n-hexyle, n-heptyle ou n-octyle,

'OCID: <EP___0235111A1_I_>

R_3 et R_4 pris ensemble représentent un radical tétraméthylène-1,4; pentaméthylène-1,5; oxa-3 pentaméthylène-1,5; aza-3 pentaméthylène-1,5; méthylaza-3 pentaméthylène-1,5; phénylaza-3 pentaméthylène-1,5; ou -CH=CH-N=CH-, ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables de ces dérivés.

3. Dérivés d'indolizine selon l'une des Revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que B représente un groupement $-SO_2-$.

4. Dérivé d'indolizine selon l'une des Revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que R_3 représente un radical diméthoxy-3,4 phényle, diméthoxy-3,4 benzyle ou diméthoxy-3,4 phénéthyle.

5. Isopropyl-2 {{ { N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl)amino]-3 propyl } oxy-4 benzènesulfonyl }} -1 indolizine et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

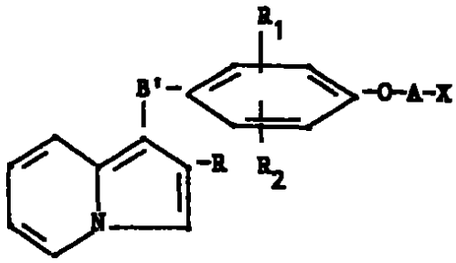
6. Isopropyl-2[(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

7. Ethyl-2 {{ { [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl)amino]-3 propyl } oxy-4 benzènesulfonyl }} -1 indolizine et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

8. Ethyl-2 [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

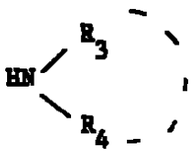
9. Dérivés d'indolizine selon une des Revendications 1 à 8, caractérisés en ce que le sel pharmaceutiquement acceptable est le chlorhydrate.

10. Procédé de préparation de dérivés d'indolizine selon la Revendication 1 dans laquelle A représente un radical alkylène et B représente un groupement -S- ou $-SO_2-$, caractérisé en ce que l'on condense, en présence d'un accepteur d'acide, dans un solvant polaire ou non polaire et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux, un dérivé d'(alcoxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine de formule générale :



II

dans laquelle B' représente un groupement -S- ou $-SO_2-$, R, R_1 et R_2 ont la même signification que dans la Revendication 1, A a la même signification que précédemment et X représente un atome d'halogène, ou un groupement alkylsulfonyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou arylsulfonyloxy ayant de 6 à 10 atomes de carbone, avec une amine de formule générale :



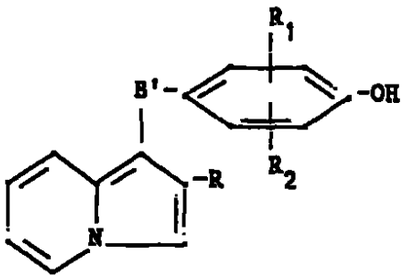
III

dans laquelle R_3 et R_4 ont la même signification que dans la Revendication 1 pour former le dérivé désiré d'indolizine que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé.

11. Procédé de préparation de dérivés d'indolizine selon la Revendication 1 dans laquelle A représente un radical alkylène et B représente un groupement -S- ou $-SO_2-$, caractérisé en ce que l'on fait réagir, en présence d'un agent basique, une (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine de formule générale :

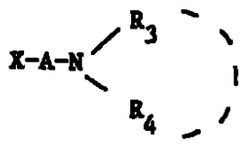
<EDOCID: <EP___0235111A1_I_>

45



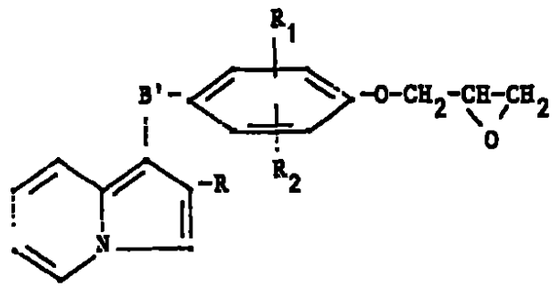
IV

dans laquelle B' représente un groupement -S- ou -SO_2- et R, R_1 et R_2 ont la même signification que dans la Revendication 1 avec un composé de formule générale :



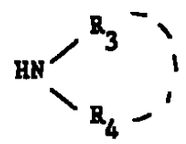
dans laquelle X représente un atome d'halogène ou un groupement alkylsulfonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou arylsulfonyle ayant de 6 à 10 atomes de carbone, A représente un radical alkylène et R_3 et R_4 ont la même valeur que dans la Revendication 1, la réaction ayant lieu au reflux et dans un solvant approprié pour obtenir le dérivé désiré d'indolizine que l'on peut, si on le désire, faire réagir avec un acide organique ou inorganique approprié pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

12. Procédé de préparation de dérivés d'indolizine selon la Revendication 1 dans laquelle A représente le radical hydroxy-2 propylène et B représente un groupement -S- ou -SO_2-, caractérisé en ce que l'on traite au reflux un dérivé oxyranylméthoxy de formule générale :



XIV

dans laquelle B' représente un groupement -S- ou -SO_2- et R, R_1 et R_2 ont la même signification que dans la Revendication 1 avec une amine de formule générale :

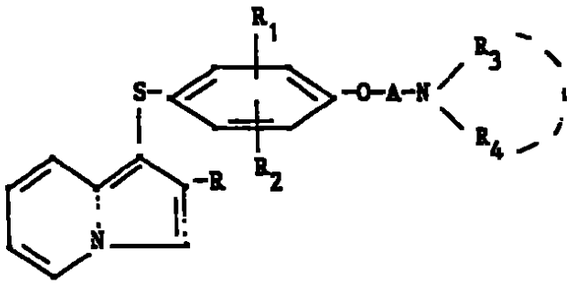


III

dans laquelle R_3 et R_4 ont la même signification que dans la Revendication 1 et ce, dans un solvant polaire ou dans un excès de ladite amine pour donner le dérivé désiré d'indolizine que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé.

13. Procédé de préparation de dérivés d'indolizine selon la Revendication 1 dans laquelle B représente un groupement -SO-, caractérisé en ce que l'on traite, avec un agent oxydant, un sulfure de formule générale :

EPODOC: <EP___0235111A1_I_>



dans laquelle R, R_1, R_2, R_3, R_4 et A ont la même signification que dans la Revendication 1, ce sulfure étant sous forme de base libre ou de sel, pour former le dérivé désiré d'indolizine sous forme de base libre ou de sel que l'on traite avec un agent basique pour fournir le dérivé désiré d'indolizine sous forme de base libre, la base libre ainsi obtenue étant, si on le désire, mise en réaction avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé.

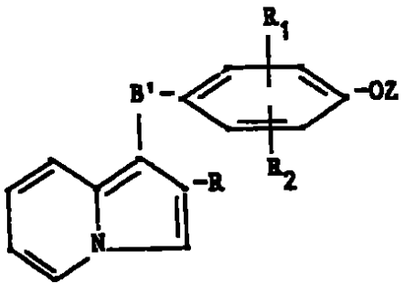
14. Procédé selon la Revendication 13 caractérisé en ce que l'agent oxydant est le périodate de sodium, le permanganate de potassium ou l'acide chloro-3 perbenzoïque.

15. Compositions pharmaceutiques ou vétérinaires contenant, comme principe actif, au moins un dérivé d'indolizine selon l'une des Revendications 1, 2 ou 9, en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.

16. Compositions pharmaceutiques ou vétérinaires contenant, comme principe actif, au moins un dérivé d'indolizine selon l'une des Revendications 3 à 8, en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.

17. Compositions pharmaceutiques ou vétérinaires selon l'une des Revendications 15 ou 16 pour le traitement de syndromes pathologiques du système cardiovasculaire contenant de 50mg à 500mg de principe actif.

18. Dérivés d'indolizine de formule générale :



XV

dans laquelle :
B' représente un groupement -S- ou $-SO_2-$,
R représente l'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, un radical cycloalkyle comportant au maximum 6 atomes de carbone ou un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents, sélectionnés parmi des atomes d'halogène, et parmi des groupements alkyles inférieurs, alcoxy inférieurs ou nitro,
R_1 et R_2, qui sont identiques ou différents, représentant chacun l'hydrogène, le radical méthyle ou éthyle ou un halogène,
A représente un radical alkylène, linéaire ou ramifié, ayant de 2 à 5 atomes de carbone,
Z représente l'hydrogène, un radical oxyranylméthyle, alkylsulfonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, arylsulfonyle ayant de 6 à 10 atomes de carbone ou un radical de formule :
$-A-Z_1$
dans laquelle A représente un radical alkylène, linéaire ou ramifié, ayant de 2 à 5 atomes de carbone et Z_1 représente un atome d'halogène le radical hydroxy ou un radical alkylsulfonyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou arylsulfonyloxy ayant de 6 à 10 atomes de carbone.

19. Dérivés d'indolizine selon la Revendication 18, caractérisés en ce que Z représente un radical méthanesulfonyle, benzènesulfonyle, p-toluènesulfonyle et Z_1 représente un atome de brome, un radical méthanesulfonyle, benzènesulfonyle ou p-toluènesulfonyle.

20. Ethyl-2 [(bromo-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine.

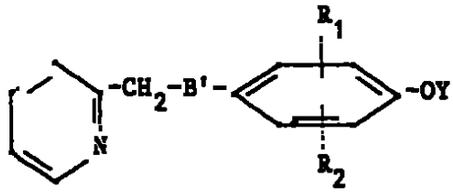
21. Isopropyl-2 [(bromo-3 propyl)oxy-4 benzènesulfonyl]-1 indolizine.

<DOCID: <EP___0235111A1_I_>

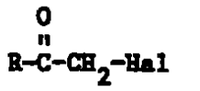
46

22. Ethyl-2 (tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine.
23. Isopropyl-2 (tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine.
24. Ethyl-2 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine.
25. Isopropyl-2 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine.
26. Procédé de préparation de dérivés d'indolizine selon la Revendication 18, caractérisé en ce que :

a) l'on cyclise au reflux, dans un solvant et en présence d'un agent basique, une picolylsulfone ou un picolylsulfure de formule générale :

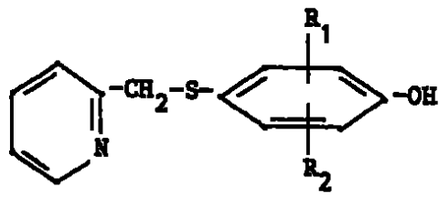


dans laquelle B', R_1 et R_2 ont la même signification que dans la Revendication 18 et Y représente un radical alkylsulfonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical arylsulfonyle ayant de 6 à 10 atomes de carbone, avec une α-halogénocétone de formule générale :

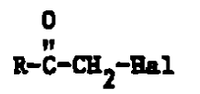


dans laquelle R a la même signification que dans la Revendication 18 et Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir les composés de formule XV dans laquelle Z représente un radical alkylsulfonyle ou arylsulfonyle,

b) l'on fait réagir un picolylsulfure de formule générale :



dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que dans la Revendication 18, avec une α-halogénocétone de formule générale :



dans laquelle R et Hal ont la même signification que précédemment, pour obtenir un sel de pyridinium que l'on cyclise au reflux, dans un solvant et en présence d'un agent basique pour obtenir les composés de formule XV dans laquelle Z représente l'hydrogène et B' représente un groupement -S-,

c) l'on hydrolyse, au reflux et en milieu basique, un dérivé d'indolizine de formule XV dans laquelle Z représente un radical alkylsulfonyle ou arylsulfonyle pour obtenir les composés de formule XV dans laquelle Z représente l'hydrogène,

d) l'on condense, au reflux, dans un solvant et en présence d'un agent basique, un dérivé d'indolizine de formule XV dans laquelle Z représente l'hydrogène, avec un dihalogénoalcane de formule générale :

Hal-A-Hal

dans laquelle A a la même signification que dans la Revendication 18 et Hal a la même signification que précédemment, pour obtenir les composés de formule XV dans laquelle Z représente un radical de formule -A-Z_1 dans laquelle Z_1 représente un atome d'halogène,

e) l'on condense dans un solvant et en présence d'un agent basique, un dérivé d'indolizine de formule XV dans laquelle Z représente l'hydrogène, avec un alcool halogéné de formule générale :

Hal-A-OH

ISOCCID: <EP___0235111A1_I_>

31

dans laquelle A et Hal ont la même signification que précédemment pour obtenir les composés de formule XV dans laquelle Z représente un radical de formule -A-Z_1 dans laquelle Z_1 représente le groupement hydroxy,

f) l'on condense dans un solvant et en présence d'un accepteur d'acide, un dérivé d'indolizine de formule XV dans laquelle Z représente un radical de formule -A-Z_1 dans laquelle Z_1 représente le groupement hydroxy, avec un halogénure de formule générale :

Hal-Y

dans laquelle Hal et Y ont la même signification que précédemment pour obtenir un dérivé d'indolizine de formule XV dans laquelle Z représente un radical de formule -A-Z_1 dans laquelle Z_1 représente un groupement alkylsulfonyloxy ou arylsulfonyloxy,

g) l'on fait réagir au reflux, dans un solvant polaire et en présence d'un agent basique, un dérivé d'indolizine de formule XV dans laquelle Z représente l'hydrogène avec une épihalohydrine, pour obtenir les composés de formule XV dans laquelle Z représente un radical oxyranylméthyle.

27. Procédé selon l'une des Revendications 11, 13 ou 26, caractérisé en ce que l'agent basique est un carbonate de métal alcalin, un hydroxyde de métal alcalin, un hydrure de métal alcalin ou un alcoolate de métal alcalin.

28. Utilisation des dérivés d'indolizine selon la Revendication 18 pour la préparation des dérivés d'indolizine selon l'une des Revendications 1 à 8.

<EPODOC: <EP___0235111A1_I_>

47

Office européen des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 87 87 0019

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
Y	FR-A-2 341 578 (LABAZ) * Revendications; page 32, lignes 8-19 *	1,12	C 07 D 471/04 A 61 K 31/44 // (C 07 D 471/04 C 07 D 221:00 C 07 D 209:00)
Y	US-A-4 117 128 (L.M. BRENNER) * Abrégé; revendications *	1,12	
Y	US-A-3 947 470 (L.M. BRENNER) * Abrégé; revendications *	1,12	

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
C 07 D 471/00 A 61 K 31/00

Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications

Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
LA HAYE	29-04-1987	BRENNAN J.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO Form 1503 03 82

RAPPORT DE RECHERCHE

(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication: **0 097 636**
A1

(12) DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 83870061.5

(22) Date de dépôt: 16.06.83

(51) Int. Cl.³: C 07 D 471/04
A 61 K 31/55
//(C07D471/04, 221/00, 209/00)

(30) Priorité: 17.06.82 FR. 8210588

(43) Date de publication de la demande:
04.01.84 Bulletin 84/1

(84) Etats contractants désignés:
AT CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: SANOFI, Société dite:
40, Avenue George V
F-75008 Paris(FR)

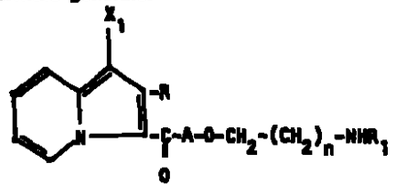
(72) Inventeur: Rosseels, Gilbert
Rue G.van Campenhout 23
B-1810 Wemmel(BE)

(72) Inventeur: Polster, Peter
Rue Champ D'Oiseaux, 9 bis
B-5590 Hamme-Mille(BE)

(74) Mandataire: Cauchie, Daniel et al,
c/o S.A. LABAZ-SANOFI N.V. Avenue De Béjar, 1
B-1120 Bruxelles(BE)

(54) **Nouveaux dérivés d'indolizine, leur procédé de préparation ainsi que les compositions thérapeutiques les contenant.**

(57) L'invention se rapporte à de nouveaux dérivés d'indolizine de formule générale:



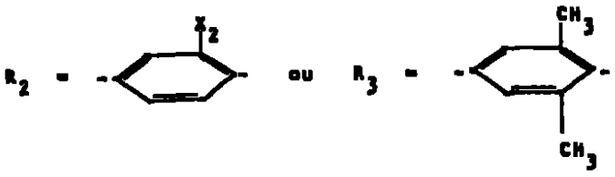
ainsi qu'à leurs sels d'addition non toxiques dans laquelle:

R représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle,

R_1 représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 6 à 8 atomes de carbone,

X_1 représente hydrogène, chlore, brome, méthyle ou méthoxy,

A représente un radical de formule:



dans laquelle X représente hydrogène, chlore, brome, méthyle ou méthoxy,

n représente 1 ou 2.

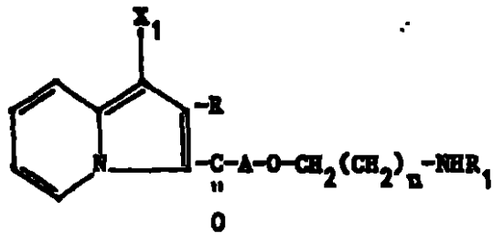
Les dérivés d'indolizine de l'invention possèdent des propriétés inhibitrices de la translocation calcique les rendant utiles dans le traitement de syndromes pathologiques du coeur.

EP 0 097 636 A1

Nouveaux dérivés d'indolizine, leur procédé de préparation ainsi que les compositions thérapeutiques les contenant.

La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à des dérivés hétérocycliques et plus particulièrement à de nouveaux dérivés d'indolizine ainsi qu'à leur procédé de préparation.

Les dérivés d'indolizine de la présente invention peuvent être représentés par la formule générale :



I

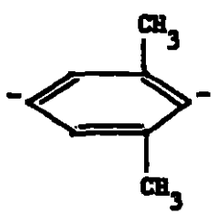
dans laquelle :

R représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle,

R_1 représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

X_1 représente hydrogène, chlore, brome, méthyle ou méthoxy,

A représente un radical de formule :

R_2 =  ou R_3 = 

dans laquelle X représente hydrogène, chlore, brome, méthyle ou méthoxy.

MDOCID: <EP__0097636A1_I_>

n représente 1 ou 2.

L'invention se rapporte également aux sels d'addition non toxiques des composés de formule I, par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate ou l'oxalate.

Dans la formule I ci-dessus, R peut représenter un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle ou tertiobutyle, R_1 un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertiobutyle, n-pentyle, isopentyle ou néopentyle.

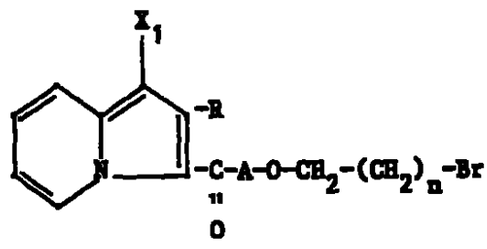
En outre, les composés préférés de formule I sont ceux dans lesquels R_1 représente un radical alkyle ramifié par exemple tertiobutyle ou néopentyle.

On a trouvé que les dérivés d'indolizine de l'invention possèdent de remarquables propriétés pharmacologiques notamment des propriétés inhibitrices de la translocation calcique au niveau membranaire. Ces propriétés sont capables de rendre les composés en question très utiles dans le traitement de certains syndromes pathologiques du coeur, en particulier dans le traitement de l'angine de poitrine, de l'hypertension, de l'arythmie, de l'insuffisance circulatoire cérébrale. Dans le domaine antitumoral, les composés de l'invention pourront être utiles comme potentialisateurs d'anticancéreux.

En conséquence, l'invention se rapporte également à des compositions pharmaceutiques ou vétérinaires contenant, comme principe actif, au moins un dérivé d'indolizine de formule I ou un sel d'addition non toxique de ce dérivé en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.

Selon la voie d'administration choisie, la posologie journalière pour un être humain pesant 60 kgs se situera entre 2 et 500 mg de principe actif.

Les composés de formule I peuvent être préparés, selon l'invention, en condensant, dans un milieu inerte tel que par exemple le benzène ou le toluène, une bromoalkoxy-benzoyl indolizine de formule générale :



II

dans laquelle R, X_1, A et n ont la même signification que dans la formule I, avec une amine primaire de formule générale :

$$H_2N-R_1 \qquad \text{III}$$

ISOCID: <EP___0097636A1_I_>

54

dans laquelle R_1 a la même signification que dans la formule I, pour former le dérivé souhaité d'indolizine de formule I que l'on fait réagir si on le désire avec un acide organique ou inorganique approprié pour obtenir un sel d'addition non toxique. La condensation en question sera effectuée de préférence à une température comprise entre la température ambiante et 75°C. Les composés de formule II sont des produits connus ayant été décrits dans les brevets français Nos. 2.341.578 et 2.495.616.

L'opinion médicale actuelle estime que la pathophysiologie de l'angor s'étend de la lésion athérosclérotique pure au spasme coronaire pur. On croit cependant que chez de nombreux patients existe une combinaison de la lésion et du spasme.

L'angor dû à une lésion pure peut être prévenu en réduisant la demande en oxygène . L'angor dû au spasme de l'artère coronaire peut être traité en prévenant le spasme lui-même avec pour conséquence une augmentation de l'apport en oxygène.

Suivant cette nouvelle interprétation de l'angine de poitrine, la thérapie optimale antiangineuse devrait fournir cette double action : augmenter l'apport en oxygène tout en réduisant la demande en oxygène.

On sait que les ions calcium agissant au niveau cellulaire contrôlent le degré de vasoconstriction et, par la même occasion, jouent un rôle critique dans la crise d'angine de poitrine.
Les composés antagonistes du calcium agissent au niveau de la membrane cellulaire empêchant sélectivement le calcium d'intervenir dans le processus de contraction au sein de la cellule artérielle.
Grâce à cette action, de tels composés peuvent contrôler :

- l'angor vasospastique en dilatant les artères coronaires pour augmenter l'apport d'oxygène au myocarde et en prévenant le spasme de l'artère coronaire.
- l'angine d'effort en dilatant les artères périphériques pour réduire la tension développée dans la paroi cardiaque et la demande en oxygène du myocarde.
- l'angine de poitrine double qui comporte des caractéristiques de l'angine vasospastique et de l'angine d'effort.

Parmi les produits utilisés dans la prévention chronique de l'angor on peut citer les agents bloquants des récepteurs ß. Les ß-bloquants préviennent

.SOCCIO: <EP__0097636A1_I_>

d'abord l'angine de poitrine en réduisant la demande en oxygène du myocarde. Tout comme ces agents, les antagonistes du calcium, comme la nifédipine, réduisent la demande en oxygène du muscle cardiaque mais fournissent cependant une dimension accrue au contrôle de l'angor en augmentant l'apport d'oxygène au myocarde lorsque le spasme artériel est présent.
En outre ;

- les β-bloquants peuvent provoquer ce spasme alors que les antagonistes du calcium le préviennent,
- les β-bloquants diminuent la perfusion cardiaque dans des zones poststénotiques tandis que les antagonistes du calcium augmentant la perfusion cardiaque à la fois aux zones normales et poststénotiques.
- le traitement par les β-bloquants est limité chez les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque, de l'asthme, un blocage du faisceau de His ou du diabète. Les antagonistes du calcium peuvent être administrés en sécurité à tous ces groupes de patients.

D'autre part, certains auteurs s'accordent à penser que l'action cardiodépressive des composés antagonistes du calcium au niveau du myocarde "in situ" est dans une certaine mesure régularisée par un mécanisme de réflexe.

Ce mécanisme de réflexe dont la composante principale emprunte la voie du système β-adrénergique, aboutit notamment à une augmentation de la puissance et de la vélocité de la contraction cardiaque. Ainsi, chaque fois qu'une chute excessive de la pression artérielle se produit, un réflexe de libération de transmetteurs sympathiques endogènes est déclenché. Si ce système est bloqué, l'insuffisant cardiaque voit s'aggraver sa défaillance cardiaque. Ce relâchement de catécholamines peut neutraliser partiellement l'action cardiodépressive exercée par les substances antagonistes du calcium car contrairement aux inhibiteurs β-adrénergiques, les agents anticalciques n'inhibent pas la réponse du myocarde aux catécholamines β-adrénergiques.
Par ce mécanisme de compensation adrénergique, les composés antagonistes du calcium pourraient, par conséquent, pallier d'une certaine manière à certains phénomènes indésirables périphériques tels que chute de la pression artérielle contrairement aux inhibiteurs β-adrénergiques.
On connaît déjà un dérivé d'indolizine à savoir la butoprozine ou éthyl-2 [(di-n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine lequel présente à la fois des propriétés antiadrénergiques α et β(brevet français No. 2.341.578) c'est-à-dire des propriétés inhibitrices partielles des réactions adrénergiques α et β et des propriétés inhibitrices du calcium (Biochemical

EPODOC: <EP___0097636A1_I_>

Pharmacology, vol. 30, No. 8, pp. 897-901, 1981).

Or, on a trouvé, dans le cadre de l'invention, que les composés de formule I ainsi que leurs sels d'addition non toxiques sont doués de propriétés inhibitrices vis-à-vis du calcium tout en étant dépourvus de propriétés antiadrénergiques significatives aux doses où la butoprozine présente déjà de telles propriétés.

Comme l'action inhibitrice sur le système adrénergique des composés de l'invention est très faible ou même nulle, il est permis de supposer, en accord avec le mécanisme décrit précédemment, que l'utilisation de ces composés sera, dans beaucoup de cas, plus avantageuse que celle de la butoprozine .

Il apparaît en conséquence que les composés antagonistes du calcium tels que les composés de l'invention représentent une nouvelle approche du contrôle de l'angor et constituent de ce fait, un apport précieux à la thérapie de l'angine de poitrine notamment dans les cas où il est recommandé de ne pas inhiber les réponses du système adrénergique.

Les résultats de tests pharmacologiques effectués en vue de déterminer les propriétés cardiovasculaires des composés de l'invention sont répertoriés ci-dessous.

I. Propriétés inhibitrices calciques

Les propriétés inhibitrices de la translocation calcique au niveau membranaire présentées par les composés de l'invention ont été mises en évidence par mesure de leur action antagoniste vis-à-vis de la réponse contractile à la dépolarisation provoquée par le potassium sur l'aorte isolée de rat.

Il est bien établi que la dépolarisation de la membrane d'un muscle lisse par le potassium rend cette dernière perméable au calcium extracellulaire et provoque la contraction musculaire. Dès lors, la mesure de l'inhibition de la réponse contractile à la dépolarisation par le potassium ou la mesure d'un relâchement de la contraction tonique à la dépolarisation potassique peut constituer une évaluation de la puissance d'un composé en tant qu'inhibiteur de la perméabilité membranaire aux ions Ca^{++}.

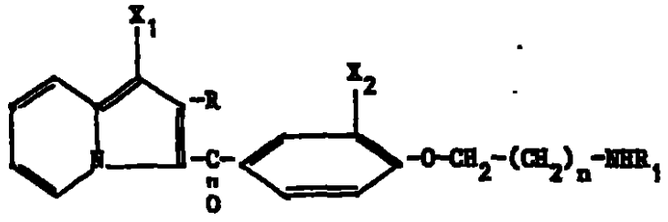
La technique utilisée est la suivante :

Sur des rats mâles Wistar pesant environ 300 g, on prélève l'aorte et on la coupe en bandelettes d'environ 40 mm de longueur et 3 mm de largeur. On place ces fragments dans une cuve à organe isolé de 25 ml contenant une solution de Krebs-bicarbonate modifiée (NaCl 112 m M ; KCl 5 m M ; $NaHCO_3$

25 m M ; KH_2PO_4 1 m M ; $MgSO_4$ 1,2 m M ; $CaCl_2$ 2,5 m M ; glucose 11,5 m M ; eau distillée jusqu'à 1000 ml), parcourue par un courant de carbogène et maintenue à 37°C. On relie la préparation à un microcapteur de force et on enregistre la réponse contractile après amplification sur un enregistreur.

On applique une tension de 2 g à la préparation. On maintient la préparation durant 60 minutes dans la solution de Krebs-bicarbonate modifiée puis on provoque des contractions en remplaçant la solution Krebs-bicarbonate par une solution de Krebs-potassique (NaCl 17 m M ; KCl 100 m M ; $NaHCO_3$ 25 m M ; KH_2PO_4 1 m M ; $MgSO_4$ 1,2 m M ; $CaCl_2$ 2,5 m M ; glucose 11,5 m M ; eau distillée jusqu'à 1000 ml). Lorsque la réponse contractile de la préparation est devenue reproductible on introduit, dans le bain, une quantité déterminée d'un composé de l'invention. Soixante minutes plus tard un nouveau spasme est provoqué par la dépolarisation potassique.

Les résultats obtenus sur chaque sorte éprouvée sont alors exprimés en % de l'effet contracturant maximal avant l'incubation avec le composé à tester. A titre d'exemple, les résultats suivants ont été obtenus :



a) A la dose de 10^{-6} M

R	R_1	X_1	X_2	n	Effet contracturant maximal (%)
CH_3	$C-(CH_3)_3$	H	H	2	59
C_2H_5	C_2H_5	H	H	2	66,2
C_2H_5	$C-(CH_3)_3$	H	H	2	4,4
C_2H_5	$CH_2-C-(CH_3)_3$	H	H	2	8,6
$n-C_3H_7$	$C-(CH_3)_3$	H	H	2	0
$n-C_3H_7$	$CH_2-C-(CH_3)_3$	H	H	2	6,2
$iso-C_3H_7$	$n-C_4H_9$	H	H	2	25

ISDOCID: <EP___0097636A1_I_>

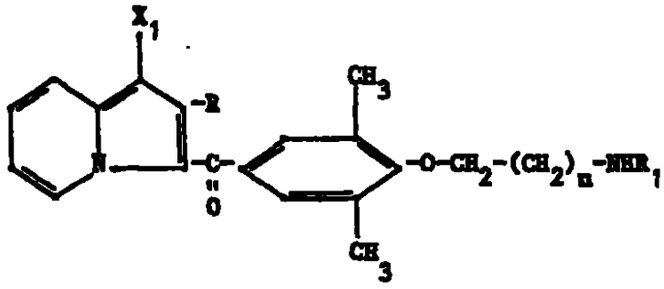
R	R_2	X_1	X_2	n	
iso-C_3H_7	C-$(CH_3)_3$	H	H	2	4,2
iso-C_3H_7	C-$(CH_3)_3$	Br	H	2	28,6
iso-C_3H_7	C-$(CH_3)_3$	H	Br	2	11,4
n-C_4H_9	C-$(CH_3)_3$	H	H	1	65,3
n-C_4H_9	CH_2-C-$(CH_3)_3$	H	H	1	40,9
n-C_4H_9	CH_3	H	H	2	69,8
n-C_4H_9	C_2H_5	H	H	2	51,6
n-C_4H_9	n-C_3H_7	H	H	2	29,1
n-C_4H_9	iso-C_3H_7	H	H	2	29,4
n-C_4H_9	n-C_4H_9	H	H	2	33
n-C_4H_9	C-$(CH_3)_3$	H	H	2	7,6
n-C_4H_9	CH_2-C-$(CH_3)_3$	H	H	2	16,4
n-C_4H_9	n-C_4H_9	Cl	H	2	54,5
n-C_4H_9	-C-$(CH_3)_3$	Cl	H	2	44,7
n-C_4H_9	C-$(CH_3)_3$	Br	H	1	61,4
n-C_4H_9	CH_2-C-$(CH_3)_3$	Br	H	1	66,2
n-C_4H_9	C-$(CH_3)_3$	Br	H	2	45
n-C_4H_9	CH_2-C-$(CH_3)_3$	Br	H	2	59,8
→ n-C_4H_9	C-$(CH_3)_3$	H	OCH_3	2	3,6
	n-C_4H_9	H	H	2	57,4
	C-$(CH_3)_3$	H	H	2	29,8
Butoprozine					6,1

b) <u>A la dose de 10^{-7} M</u>

C_2H_5	C-$(CH_3)_3$	H	H	2	71
C_2H_5	CH_2-C-$(CH_3)_3$	H	H	2	61,6
iso-C_3H_7	C-$(CH_3)_3$	H	H	1	89
iso-C_3H_7	CH_2-C-$(CH_3)_3$	H	H	1	68
iso-C_3H_7	n-C_4H_9	H	H	2	84,5
iso-C_3H_7	C-$(CH_3)_3$	H	H	2	43,3
iso-C_3H_7	CH_2-C-$(CH_3)_3$	H	H	2	39
n-C_4H_9	CH_2-C-$(CH_3)_3$	H	H	1	87
n-C_4H_9	n-C_3H_7	H	H	2	83,4
n-C_4H_9	iso-C_3H_7	H	H	2	78

SOCCID: <EP___0097636A1_I_>

$n\text{-}C_4H_9$	$n\text{-}C_4H_9$	H	H	2	76,4	
$n\text{-}C_4H_9$	$C\text{-}(CH_3)_3$	H	H	2	70	
$n\text{-}C_4H_9$	$CH_2\text{-}C\text{-}(CH_3)_3$	H	H	2	71,4	
$n\text{-}C_4H_9$	$C\text{-}(CH_3)_3$	H	OCH_3	2	85,2	
	$C\text{-}(CH_3)_3$	H	H	2	80,4	
Butoprozine					70,4	



R	R_1	X_1	n	Dose	Effet contracturant maximal (%)
$iso\text{-}C_3H_7$	$iso\text{-}C_3H_7$	H	2	10^{-6} M	26,5
				10^{-7} M	68,7

II. Propriétés hémodynamiques

Chez le chien, les composés de l'invention provoquent, à la dose de 5 à 10 mg/kg par voie intraveineuse, une diminution de 15 à 40% de la fréquence cardiaque ainsi qu'une chute lente et progressive de la pression artérielle.

En outre des tests effectués également chez le chien à la dose de 5 mg/kg par voie intraveineuse, selon la méthode décrite dans le brevet français No. 2.341.578, ont révélé que les composés de l'invention présentent dans l'ensemble des propriétés antiadrénergiques α de faible intensité, c'est-à-dire généralement inférieures à 50% et des propriétés antiadrénergiques β d'intensité nulle ou pratiquement nulle.

Cependant, la butoprozine, dans les mêmes conditions montre déjà des propriétés antiadrénergiques α de loin supérieures à 50% et des propriétés antiadrénergiques β de l'ordre de 50%

Les composés de l'invention présentent donc, par rapport à la butoprozine,

ISDOCID: <EP___0097636A1_I_>

un spectre d'activités antiadrénergiques nul ou beaucoup moins étendu tout en montrant des propriétés anticalciques du même ordre de grandeur que celles de la butoprozine.

Les compositions thérapeutiques selon l'invention peuvent être présentées sous toute forme convenant à l'administration en thérapie humaine ou vétérinaire. Pour ce qui concerne l'unité d'administration, celle-ci peut prendre la forme, par exemple, d'un comprimé, d'une dragée, d'une capsule, d'une gélule, d'une poudre, d'une suspension ou d'un sirop pour l'administration orale, d'un suppositoire pour l'administration rectale ou d'une solution ou suspension pour l'administration parentérale.

Les compositions thérapeutiques de l'invention pourront comprendre, par unité d'administration, par exemple de 15% à 50% en poids d'ingrédient actif pour l'administration orale, de 3% à 15% d'ingrédient actif pour l'administration rectale et de 3% à 5% d'ingrédient actif pour l'administration parentérale.

Suivant la voie d'administration choisie, les compositions pharmaceutiques ou vétérinaires de l'invention seront préparées en associant au moins un des composés de formule I ou un sel d'addition non toxique de ce composé avec un excipient approprié, ce dernier pouvant être constitué par exemple d'au moins un ingrédient sélectionné parmi les substances suivantes : lactose, amidons, talc, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone, acide alginique, silice colloïdale, eau distillée, alcool benzylique ou agents édulcorants.

Les Exemples, non limitatifs suivants, illustrent l'invention :

EXEMPLE 1

Préparation de l'oxalate acide d'éthyl-2 [(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine

Dans un ballon, on chauffe pendant 50 heures, à la température de 50°C, une solution constituée de 4,2 g (0,11 mole) d'éthyl-2[(bromo-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine et 2,4 g (0,033 mole) de tertiobutylamine dans 40 ml de toluène. Après réaction, on laisse refroidir, verse le mélange réactionnel dans 40 ml d'eau et alcalinise avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%. On sépare la phase organique, extrait la solution aqueuse avec du toluène, réunit les phases organiques et lave à l'eau jusqu'à neutralité. On évapore à sec et purifie le résidu huileux par chromatographie d'élution sur oxyde d'aluminium en utilisant du dichloro-1,2 éthane comme éluant.

.SDOCID: <EP___0097636A1_I_>

On dissout le produit huileux purifié dans l'éther éthylique auquel on ajoute une solution éthérée d'acide oxalique anhydre et on recristallise le solide obtenu dans du méthanol.

De cette manière, on obtient 3,9 g d'oxalate acide d'éthyl-2[(tertiobutyl-amino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine, ce qui représente un rendement de 75%.

P.F. : 207-208°C.

De la même manière que celle décrite ci-dessus on a préparé les composés suivants :

Oxalate acide d'éthyl-2[(éthylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 184°C (éthanol)

Oxalate acide d'éthyl-2[(n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 155°C (acétate d'éthyle/méthanol)

Oxalate acide de n-butyl-2[(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. 110°C et 143-145°C (méthanol/éther éthylique)

Oxalate acide de n-butyl-2[(n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 167-168°C (méthanol/éther éthylique)

Oxalate acide d'éthyl-2[(n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 172-173°C (isopropanol)

Oxalate acide d'isopropyl-2[(n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 168-170°C (éthanol)

Oxalate acide d'isopropyl-2[(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 195-197°C (acétate d'éthyle/méthanol)

Chlorhydrate d'isopropyl-2[(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 238°C (acétate d'éthyle/méthanol)

Oxalate acide de phényl-2[(n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 210-211°C (diméthylformamide)

Oxalate acide de phényl-2[(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 205°C (méthanol/éther éthylique)

Oxalate acide de n-butyl-2[(méthylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 132°C (méthyl éthyl cétone/méthanol)

Oxalate acide de n-butyl-2[(tertiobutylamino-2 éthyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 205-208°C (méthanol/éther éthylique)

SDOCID: <EP___0097636A1_I_>

Oxalate acide d'éthyl-2[(néopentylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 210°C (diméthylformamide)
Oxalate acide de n-butyl-2[(n-propylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 155-157°C (isopropanol)
Oxalate acide de n-butyl-2[(éthylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 171-172°C (méthanol)
Oxalate acide de n-butyl-2[(isopropylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 159-160°C (isopropanol)
Oxalate acide de n-butyl-2[(néopentylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 190-191°C (méthanol)
Oxalate acide de n-butyl-2[(néopentylamino-2 éthyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 197-198°C (méthanol)
Bromhydrate d'isopropyl-2[(tertiobutylamino-2 éthyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 222°C (éthanol/éther éthylique 2/1)
Oxalate acide d'isopropyl-2[(néopentylamino-2 éthyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 205-207°C (méthanol)
Oxalate acide d'isopropyl-2[(néopentylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 206-207°C (méthanol)
Oxalate acide de méthyl-2[(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 215°C (méthanol)
Oxalate acide de n-propyl-2[(néopentylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 190-192°C (méthanol)
Oxalate acide de chloro-1 n-butyl-2[(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 168°C (éthanol)
Oxalate acide de chloro-1 n-butyl-2[(n-butylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine
P.F. : 164°C (éthanol)

EPODOC: <EP__0097636A1_I_>

Oxalate acide de n-propyl-2[(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine

P.F. : 182-184°C (méthanol)

Oxalate acide de bromo-1 n-butyl-2[(néopentylamino-2 éthyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine

P.F. : 195-197°C (méthanol)

Oxalate acide de bromo-1 n-butyl-2[(tertiobutylamino-2 éthyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine

P.F. : 220-222°C (méthanol)

Oxalate acide de bromo-1 n-butyl-2[(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine

P.F. : 168-170°C (méthanol)

Bromhydrate de bromo-1 n-butyl-2[(néopentylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine

P.F. : 184-186°C (méthyl éthyl cétone/méthanol)

Oxalate acide de bromo-1 phényl-2[(n-butylamino-3 propyl)oxy-4 chloro-3 benzoyl]-3 indolizine

P.F. : 176-178°C (méthanol)

Chlorhydrate de bromo-1 isopropyl-2[(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine

P.F. : 207-209°C (éther éthylique/méthanol 9/1)

Oxalate acide de n-butyl-2[(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 méthoxy-3 benzoyl]-3 indolizine

P.F. : 168°C (éthanol)

Oxalate acide d'isopropyl-2[(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 diméthyl-3,5 benzoyl]-3 indolizine

P.F. : 244°C (méthanol)

Chlorhydrate d'isopropyl-2[(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 bromo-3 benzoyl] -3 indolizine

P.F. : 238°C (méthanol / éther éthylique)

EXEMPLE 2

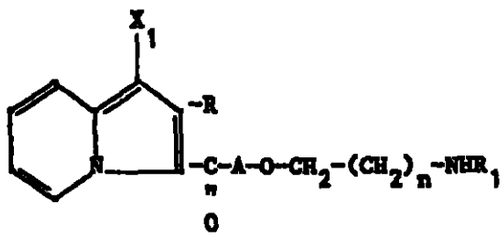
Suivant des techniques pharmaceutiques connues, on a préparé une capsule contenant les ingrédients suivants :

Ingrédient	MG
Composé de l'invention	100,0
Amidons	99,5
Silice colloïdale	0,5
	200,0

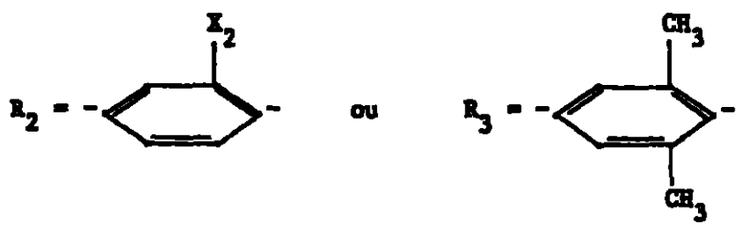
<DOCID: <EP___0097636A1_I_>

Revendications

1. Dérivés d'indolizine correspondant à la formule générale :



ainsi que leurs sels d'addition non toxiques dans laquelle :
R représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle,
R_1 représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
X_1 représente hydrogène, chlore, brome, méthyle ou méthoxy,
A représente un radical de formule :



dans laquelle X_2 représente hydrogène, chlore, brome, méthyle ou méthoxy,
n représente 1 ou 2.

2. Dérivés d'indolizine selon la Revendication 1 caractérisés en ce que le sel d'addition non toxique est le chlorhydrate, le bromhydrate ou l'oxalate acide.
3. Isopropyl-2[(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine et ses sels d'addition non toxiques.
4. n-Propyl-2[(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine et ses sels d'addition non toxiques.
5. n-Propyl-2[(néopentylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine et ses sels d'addition non toxiques.
6. Isopropyl-2[(néopentylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine et ses sels d'addition non toxiques.

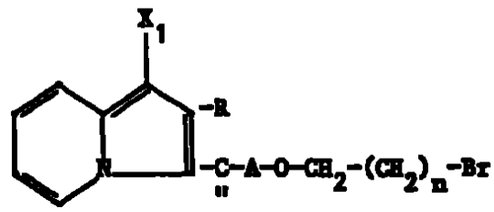
EDOCID: <EP___0097636A1_1_>

7. Isopropyl-2[(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 bromo-3 benzoyl]-3 indolizine et ses sels d'addition non toxiques.

8. Dérivés d'indolizine selon l'une quelconque des revendications 3 à 7 caractérisés en ce que le sel d'addition non toxique est le chlorhydrate, le bromhydrate ou l'oxalate acide.

9. Chlorhydrate d'isopropyl-2[(tertiobutylamino-3 propyl)oxy-4 benzoyl]-3 indolizine.

10. Procédé de préparation de dérivés d'indolizine selon la Revendication 1 caractérisé en ce que l'on condense dans un milieu inerte et à une température comprise entre la température ambiante et 75°C, une bromoalkoxybenzoyl indolizine de formule générale :



dans laquelle R, X_1, A et n ont la même signification que dans la Revendication 1, avec une amine primaire de formule générale :

$$H_2N-R_1$$

dans laquelle R_1 a la même signification que dans la Revendication 1 pour former le dérivé souhaité d'indolizine que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique approprié pour obtenir un sel d'addition non toxique.

11. Composition pharmaceutique ou vétérinaire caractérisée en ce qu'elle comprend, comme principe actif, au moins un dérivé d'indolizine selon la Revendication 1 ou 2, en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.

12. Composition pharmaceutique ou vétérinaire caractérisée en ce qu'elle comprend, comme principe actif, au moins un dérivé d'indolizine selon l'une quelconque des Revendications 3 à 9, en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.

ISDOCID: <EP__0097636A1_I_>

Office européen des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0097636
Numéro de la demande

EP 83 87 0061

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. ³)
A	FR-A-2 495 616 (LABAZ) * Revendications 1,19 * -----	1,11	C 07 D 471/04 A 61 K 31/55 // (C 07 D 471/04 C 07 D 221/00 C 07 D 209/00)

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. ³)

C 07 D 471/00
A 61 K 31/00

Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications

Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
LA HAYE	21-09-1983	ALFARO I.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO Form 1503. 03.82

EDOCID: <EP___0097636A1_I_>

Sanofi Synthelabo E-SSL0082 SI 56

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
16 octobre 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/084956 A1

(51) Classification internationale des brevets[7] : C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 35/00, 9/00, 29/00 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00)

(21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR03/01030

(22) Date de dépôt international : 2 avril 2003 (02.04.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité : 02/04220 4 avril 2002 (04.04.2002) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : BADORC, Alain [FR/FR]; 1, rue Lacanal, F-31120 Roquettes (FR). BONO, Françoise [FR/FR]; 21, rue Philadelphe de Gerde, F-31300 Toulouse (FR). BORDES, Marie-Françoise [FR/FR]; 367, impasse d'Enroux, F-31860 Labarthe sur Leze (FR). GUILLO, Nathalie [FR/FR]; 66, quai de Tounis, F-31000 Toulouse (FR). HERBERT, Jean-Marc [FR/FR]; 10, rue de l'Amandier, F-31170 Tournefeuille (FR).

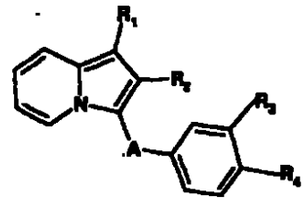
(74) Mandataire : TSITINI-SOULEAU, Maria; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL 1,2,3-SUBSTITUTED INDOLIZINE DERIVATIVES, INHIBITORS OF FGFS, METHOD FOR MAKING SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'INDOLIZINE 1,2,3 SUBSTITUEE, INHIBITEURS DES FGFs, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT



(I)

(57) *Abstract:* The invention concerns derivatives of formula (I), wherein R_1 represents -OH, (C_1-C_5) alkoxy, carboxyl, (C_2-C_6) alkoxycarbonyl, -NR_5R_6, -NH-SO_2-Alk, -NH-SO_2-Ph, -NH-CO-Ph, -N(Alk)-CO-Ph, -NH-CO-NH-Ph, -NH-CO-Alk, -NH-CO_2-alk, -O-$(CH_2)_n$-cAlk, -O-Alk-$COOR_7$, -O-Alk-O-R_8, -O-Alk-OH, -O-Alk-$C(NH_2)$:NOH, -O-Alk-NR_5R_6, -O-Alk-CN, -O-$(CH_2)_n$-Ph, -O-Alk-CO-NR_5R_6, -CO-NH-$(CH_2)_m$-$COOR_7$, -CO-NH-Alk; R2 represents H, (C_1-C_5) alkyl, (C_1-C_5) alkyl halide, (C_3-C_6) cycloalkyl or phenyl optionally substituted; A represents -CO-, -SO- or -SO_2-; R_3 and R_4 identical or different represent each H, (C_1-C_5) alcoxyl, amino, carboxy, (C_2-C_6) alkoxycarbonyl, -OH, nitro, hydroxyamino, -Alk-$COOR_7$, -NR_5R_6, -NH-Alk-$COOR_7$, -NH-COO-Alk, -$N(R_{11})$-SO_2-Alk-NR_9R_{10}, -$N(R_{11})$-SO_2-Alk,-$N(R_{11})$-Alk-NR_5R_6, -$N(R_{11})$-CO-Alk-NR_9R_{10}, -$N(R_{11})$-CO-Alk, -$N(R_{11})$-CO-CF_3, -NH-Alk-HetN, -O-Alk-NR_9R_{10}, -O-Alk-CO-NR_5R_6, -O-Alk-HetN, or R_3 and R_4 form together an unsaturated heterocycle of 5 to 6 members, optionally in the form of one of their pharmaceutically acceptable salts.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés de formule I : dans laquelle R_1 représente -OH, alcoxy(C_1-C_5, carboxyl, alcoxycarbonyle (C_2-C_6), -NR_5R_6, -NH-SO_2-Alk, -NH-SO_2-Ph, -NH-CO-Ph, -N(Alk)-CO-Ph, -NH-CO-NH-Ph, -NH-CO-Alk, -NH-CO_2-alk, -O-$(CH_2)_n$-cAlk, -O-Alk-$COOR_7$, -O-Alk-O-R_8, -O-Alk-OH, -O-Alk-$C(NH_2)$:NOH, -O-Alk-NR_5R_6, -O-Alk-CN, -O-$(CH_2)_n$-Ph, -O-Alk-CO-NR_5R_6, -CO-NH-$(CH_2)_m$-$COOR_7$, -CO-NH-Alk, R2 représente H, alkyle (C_1-C_5), halogénure d'alkyle (C_1-C_5), cycloalkyle (C_3-C_6) ou phényle éventuellement substitué, A représente -CO-, -SO- ou -SO_2-, R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun H, alcoxyl (C_1-C_5), amino, carboxyl, alcoxycarbonyle (C_2-C_6), -OH, nitro, hydroxyamino, -Alk-$COOR_7$, -NR_5R_6, -NH-Alk-$COOR_7$, -NH-COO-Alk, -$N(R_{11})$-SO_2-Alk-NR_9R_{10}, -$N(R_{11})$-SO_2-Alk,-$N(R_{11})$-Alk-NR_5R_6, -$N(R_{11})$-CO-Alk-NR_9R_{10}, -$N(R_{11})$-CO-Alk, -$N(R_{11})$-CO-CF_3, -NH-Alk-HetN, -O-Alk-NR_9R_{10}, -O-Alk-CO-NR_5R_6, -O-Alk-HetN, ou R_3 etR_4 forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chainons, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiques acceptables.

WO 03/084956 A1

HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **États désignés** *(régional)* : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
16 de Octubre de 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/084956 A1

57

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]:
C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 35/00, 9/00 29/00 // (C07D 471/04, 221:00, 209/00)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/FR03/01030

(22) Fecha de Registro Internacional: 02 de Abril de 2003 (02.04.2003)

(25) Idioma de registro: FRANCES

(26) Idioma de Publicación: FRANCES

(30) Información de Prioridad:
02/04220 4 de Abril de 2002 (04.04.2002) FR

(71) Solicitante (para todos los estados excepto Estados Unidos de América): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/solicitantes: (para los Estados Unidos de América únicamente): BADORC, Alain [FR/FR]; 1, rue Lacanal, F-31120 Roquettes (FR). BONO, Francoise [FR/FR]; 21, rue Philadelphe de Gerde, F-31300 Toulouse (FR). BORDES, Marie-Francoise [FR/FR]; 367, Impasse d'Enroux, F-31860 Labarthe sur Leze (FR). GUILLO, Nathalie [FR/FR]; 66, quai de Tounis, F-31000 Toulouse (FR). HERBERT, Jean-Marc [FR/FR]; 10, rue de l'Amandier, F-31170 Tournefeuille (FR).

(74) Agente: LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

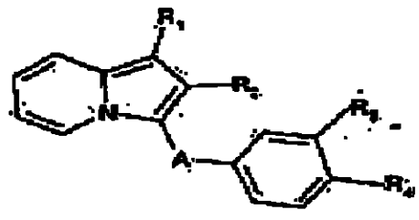
(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
__ con *reporte de búsqueda internacional*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA 1,2,3 SUSTITUIDA, INHIBIDORES DE LOS FGFS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN"



(I)

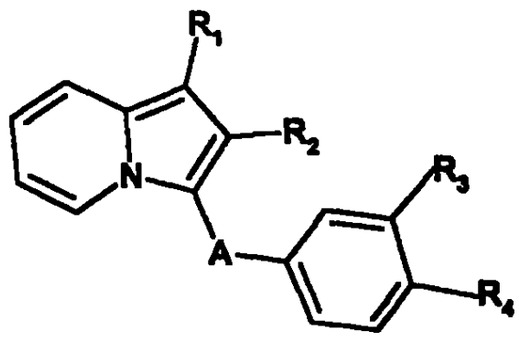
(57) Resumen: La invención se refiere a derivados de fórmula (I) en la cual R_1 representa –OH, alcoxi(C_1-C_6), carboxi, alcoxicarbonilo (C_2-C_6), -NR_5R_6, -NH-SO_2-Alk, -NH-SO_2,-Ph, -NH-CO-Ph, -N(Alk)-CO-Ph, -NH-CO-NH-Ph, -NH-CO-Alk, -NH-CO_2-Alk, -OO$(CH_2)_n$-calk, -O-Alk-$COOR_7$, -O-Alk-O-R_8, -O-Alk-OH, -O-Alk- $C(NH_2)$: NOH, -O-Alk-NR_5R_6, -O-Alk-CN, -O-$(CH_2)_n$-Ph, -O-Alk-CO-NR_5R_6, -CO-NH-$(CH_2)_m$-$COOR_7$, -CO-NH-Alk; R_2 representa H, alquilo (C_1-C_5), halogenuro de alquilo(C_1-C_5), cicloalquilo(C_3-C_6) o fenilo eventualmente substituido; A representa –CO-, -SO- o –SO_2-; R_3 y R_4 idénticos o diferentes, representan cada uno, H, alcoxi(C_1-C_5), amino, carboxi, alcoxicarbonilo(C_2-C_6), -OH, nitro, hidroxiamino, -Alk-$COOR_7$, -NR_5R_6, -NH-Alk-$COOR_7$, -NH-COO-Alk, -N(R_{11})SO_2-Alk-NR_9R_{10}, N(R_{11})-SO_2-Alk, -N(R^{11})-Alk-NR_5R_6, -N-(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}, -N(R_{11})-CO-Alk, -N(R_{11})-CO-CF_3, -NH-Alk-HetN, -O-Alk-NR_9R_{10}, -O-Alk-CO- NR_5R_6, -O-Alk-HetN, O R_3 y R4; forman juntos un heterociclo insaturado de 5 a 6 eslabones, eventualmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION

59

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I,



(I)

en la cual

- R_1 representa un radical hidroxi, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula:
  - $-NR_5R_6$
  - $-NH-SO_2-Alk$
  - $-NH-SO_2-Ph$
  - $-NH-CO-Ph$
  - $-N(Alk)-CO-Ph$
  - $-NH-CO-NH-Ph$
  - $-NH-CO-Alk$
  - $-NH-CO_2-Alk$
  - $-O-(CH_2)_n-cAlk$

64

60

- -O-Alk-COOR$_7$
- -O-Alk-O-R$_8$
- -O-Alk-OH
- -O-Alk-C(NH$_2$):NOH
- -O-Alk-NR$_5$R$_6$
- -O-Alk-CN
- -O-(CH$_2$)$_n$-Ph
- -O-Alk-CO-NR$_5$R$_6$
- -CO-NH-(CH$_2$)$_m$-COOR$_7$
- -CO-NH-Alk

en las cuales

- Alk representa un radical alquilo o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono,
- cAlk representa un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- n representa un número entero de 0 a 5,
- m representa un número entero de 1 a 5,
- R$_5$ y R$_6$ idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- R$_7$ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

65

61

- R_3 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical -CO-Alk,
- Ph representa un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, por uno o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,

- R_2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical de halogenuro de alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que comprende 3 a 5 átomos de halógeno, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,
- A representa un radical -CO-, -SO- o $-SO_2-$,
- R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos

de carbono, un radical hidroxi, un radical nitro, un radical hidroxiamino, un radical de fórmula

- -Alk-$COOR_7$
- -NR_5R_6
- -NH-Alk-$COOR_7$
- -NH-COO-Alk
- -$N(R_{11})$-SO_2-Alk-NR_9R_{10}
- -$N(R_{11})$-SO_2-Alk
- -$N(R_{11})$-Alk-NR_5R_6
- -$N(R_{11})$-CO-Alk-NR_9R_{10}
- -$N(R_{11})$-CO-Alk
- -$N(R_{11})$-CO-CF_3
- -NH-Alk-HetN
- -O-Alk-NR_9R_{10}
- -O-Alk-CO-NR_5R_6
- -O-Alk-HetN

en los cuales n, m, Alk, R_5, R_6, y R_7, tienen la significación dada precedentemente para R_1 y

- R_9 y R_{10} idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical -Alk-$COOR_{12}$ donde R_{12} representa un átomo de

hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

- HetN representa un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprenden al menos un átomo de nitrógeno y eventualmente otro heteroátomo elegido entre el nitrógeno y el oxígeno

o R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo insaturado de 5 a 6 eslabones,

a condición, no obstante, de que cuando R_3 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi y R_4 representa un radical $-O-Alk-NR_9R_{10}$ o un radical hidroxi, R_1 no representa un radical alcoxi, eventualmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de fórmula 1, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual

- R_1 un radical hidroxi, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula:
  - $-NR_5R_6$
  - $-NH-SO_2-Alk$
  - $-NH-SO_2-Ph$
  - $-NH-CO-Ph$

- -N(Alk)-CO-Ph
- -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- $-NH-CO_2-Alk$
- $-O-(CH_2)_n-cAlk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- -O-Alk-OH
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- -O-Alk-CN
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- -CO-NH-Alk

en las cuales

- Alk representa un radical alquilo o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono,
- cAlk representa un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- n representa un número entero de 0 a 5,
- m representa un número entero de 1 a 5,
- R_5 y R_6 idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo

lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

- R_7 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_8 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical -CO-Alk
- Ph representa un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,

- R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical trifluorometilo, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, por uno o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,
- A representa un radical -CO-, $-SO_2-$,
- R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un

radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, un radical nitro, un radical hidroxiamino, un radical de fórmula

- -Alk-$COOR_7$
- -NR_5R_6
- -NH-Alk-$COOR_7$
- -NH-COO-Alk
- -$N(R_{11})$-SO_2-Alk-NR_9R_{10}
- -$N(R_{11})$-SO_2-Alk
- -$N(R_{11})$-Alk-NR_5R_6
- -$N(R_{11})$-CO-Alk-NR_9R_{10}
- -$N(R_{11})$-CO-Alk
- -$N(R_{11})$-CO-CF_3
- -NH-Alk-HetN

en los cuales n, m, Alk, R_5, R_6, y R_7, tienen la significación dada precedentemente para R_1 y

- R_9 y R_{10} idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical -Alk-$COOR_{12}$ donde R_{12} representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

- HetN representa un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprenden al menos un átomo de nitrógeno y eventualmente otro heteroátomo elegido entre el nitrógeno y el oxígeno

eventualmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos de fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la cual

- R_1 representa un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical -O-Alk-COOH en la cual Alk representa un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical de fórmula -O-Alk-Ph en la cual Alk representa un radical alquileno de 1 a 5 átomos de carbono y Ph representa un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno o por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o por uno o varios radicales carboxi, un radical de fórmula -NH-CO-Ph, un radical de fórmula $-NH-SO_2-Ph$ o un radical de fórmula -NH-CO-NH-Ph,
- R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- A representa un radical -CO-,

- R_3 y R_4 diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,

eventualmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

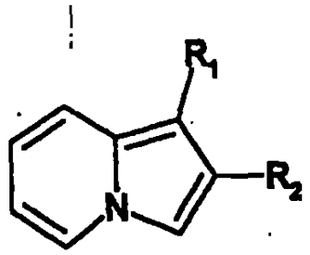
4. Compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque se elige entre los siguientes compuestos:
   - (4-amino-3-metoxi fenil)(1-metoxi -2-metil indolizin-3-il) metanona
   - ácido 3-(4-amino -3-metoxi benzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxilico
   - ácido 2-{[3-(4-amino -3-metoxibenzoil) 2-metil indolizin-1-il] oxi} acético
   - (4-amino -3-metoxi fenil) {1-[(4-clorobencil) oxi] - 2-metilindolizin-3-il} metanona
   - (4-amino -3-metoxi fenil) {1-[(3-metoxibencil) oxi] - 2-metilindolizin-3-il} metanona
   - ácido 4-({[3- (4-amino - 3-metoxi benzoil) 2-metil indolizin-1-il] oxi} metil) benzoico
   - ácido 3-(4-carboxibenzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxilico

- 3-[(1-metoxi -2-metil indolizin-3-il carbonil] benzoato de metilo
- ácido 4-[(1-metoxi - -2-metil indolizin -3-il) carbonil] benzoico
- ácido 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il) carbonil] benzoico
- ácido 2-amino-5-({1-[(3-metoxibenzoil) amino]-2-metilindolizin-3-il} carbonil) benzoico
- ácido 2-amino-5-({2-metil-1-[(3,4,5-trimetoxibenzoil)amino] indolizin-3-il} carbonil) benzoico
- ácido 2-amino-5-({1-[[(3-metoxifenil) sulfonil] amino}-2-metilindolizin-3-il} carbonil) benzoico

eventualmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque

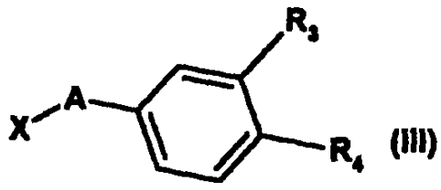
A) se condensa un derivado de indolizina de fórmula II,



(II)

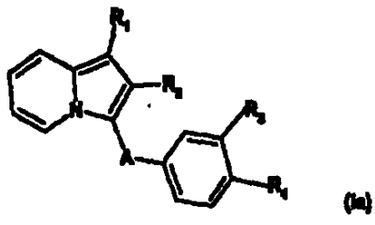
en la cual R_1 y R_2 tienen la significación dada para la fórmula I pero R_2 no representa un átomo de hidrógeno o un radical de halogenuro de alquilo,

con un derivado de fórmula III,

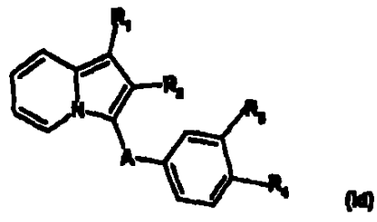


(III)

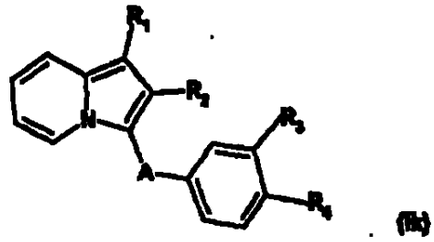
en la cual X representa un átomo de halógeno y R_3 y R_4, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical nitro, un radical trifluoroacetamido, o un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, para obtener los compuesto de fórmula Ia, Id o Ik,


(Ia)

R_3 y/o R_4 = $-NO_2$


(Ik)

R_3 y/o R_4 = $-CO_2$Alquilo

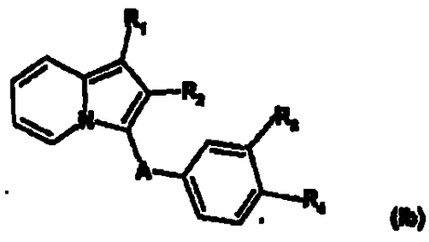


(Ia)

R_3 y/o R_4 = $-NH-COCF_3$

y luego,

a) se someten los compuestos de fórmula Ia a una reducción para obtener los compuestos de fórmula Ib,



(Ib)

R_3 y/o R_4 = $-NH_2$

en la cual R_3 y/o R_4 representan un radical amino, los cuales luego compuestos de fórmula Ib

- se someten a la acción de un cloruro halogenuro de alquilo para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical $-NR_5R_6$ (en el cual R_5 representa un átomo de hidrógeno y R_6 idénticos o diferentes representan, cada uno, un

radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono) un radical -NH-Alk-NR_5R_6 o un radical -NH-Alk-$COOR_7$ (en el cual R_7 no representa un átomo de hidrógeno) a partir del cual se obtienen por una saponificación ulterior los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -NH-Alk-$COOR_7$ en la cual R_7 representa un átomo de hidrógeno,

o

- se someten a una acilación para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -NH-CO-Alk, o un radical -NH-CO-Alk-NR_9R_{10}, los cuales se someten luego a una alquilación para obtener un radical -$N(R_{11})$-CO-Alk o un radical -$N(R_{11})$-CO- (Alk-NR_9 R_{10}, donde R_{11} representa un radical -Alk-$COOR_{12}$ en el cual R_{12} no representa un átomo de hidrógeno, y esos últimos compuestos se someten luego eventualmente a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -$N(R_{11})$-CO-Alk o un radical -$N(R_{11})$-CO-Alk-NR_9R_{10} donde R_{11} representa un radical -Alk-COOH,

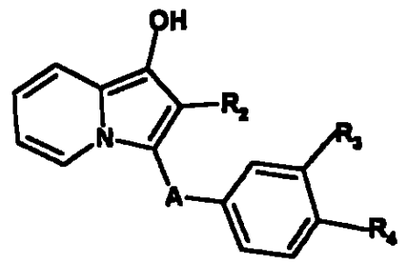
o

- se someten a una sulfonilación, para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3

representan un radical -NH-SO_2-Alk o un radical -NH-SO_2- Alk-NR_9R_{10}, los cuales se someten luego a una alquilación para obtener un radical -N(R_{11})-SO_2-Alk o un radical -N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}, donde R_{11} representa un radical -Alk-$COOR_{12}$ en el cual R_{12} no representa un átomo de hidrógeno, y esos últimos compuestos se someten luego eventualmente a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -N(R_{11})-SO_2-Alk o un radical -N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9 R_{10} donde R_{11} representa un radical -Alk- COOH

b) se someten los compuestos de fórmula Id en la cual R_3 y/o R_4 representan un radical alcoxicarbonilo a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R3 y/o R_4 representa un radical carboxi, o

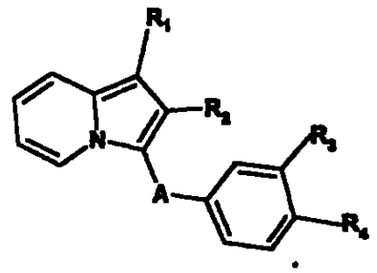
c) que se someten, cuando R_1 representa un radical benciloxi alcoxicarbonilo, los compuestos de fórmula Ia a la acción del ácido trifluoroacético o los compuestos de fórmula Id a una hidrogenación, para obtener los compuestos de fórmula If ,



(If)

en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente,

y luego se someten los compuestos de fórmula If a una O-alquilación para obtener los compuestos de fórmula Ig,



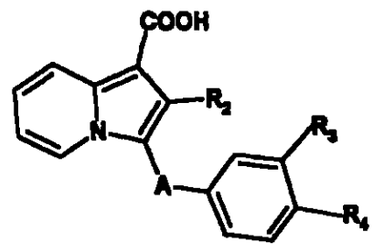
(Ig)

en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente, y R_1 representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical -O-$(CH_2)_n$-cAlk, un radical -O-Alk-$COOR_7$, un radical -O-Alk-NR_5R_6 un radical -O-$(CH_2$ Alk$)_n$-Ph, un radical -O-Alk-O-R_8, que, cuando R_8 representa un radical $-COCH_3$ puede dar por saponificación ulterior un radical -O-Alk-OH- o un

radical -O-Alk-CN que por tratamiento con hidroxilamina conduce a un radical -O-Alk-C(NH_2)=NOH,

o

d) que se someten, cuando R_1 representa un radical alcoxicarbonilo, los compuestos de fórmula Ia a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula Ih,



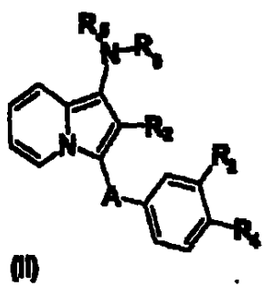
(Ih)

en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente, los que luego se someten a la acción de un derivado de amina para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa un radical -CO-NH-Alk o a la acción de un derivado de aminoácido para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa un radical -CO-NH-$(CH_2)_m$-$COOR_7$

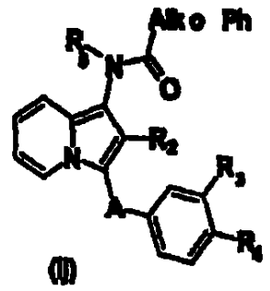
o

e) que se someten, cuando R_1 representa un radical -NH-CO_2tButilo, los compuestos de fórmula Ia o Id

- o bien a una alquilación seguida de una desprotección y de una eventual segunda alquilación para obtener los compuestos de fórmula Ii,
- o bien a una desprotección seguida de una acilación para obtener los compuestos de fórmula Ij en la cual R_5 representa un átomo de hidrógeno, seguida de una eventual alquilación para obtener los compuestos de fórmula Ij en la cual R_5 representa un radical alquilo



(II)

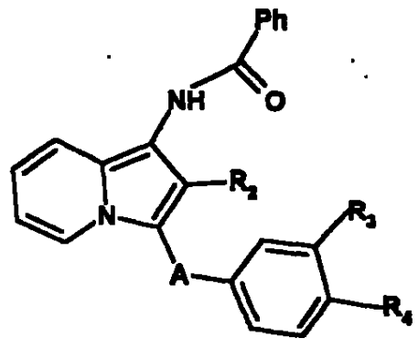


(III)

o

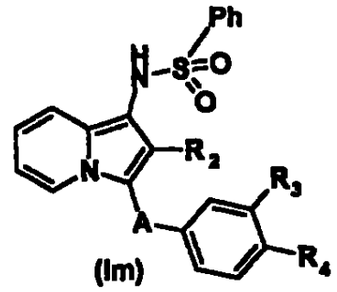
f) que se somete, cuando R_1 representa un radical -NH-CO_2tButilo, los compuestos de fórmula Ik

- o bien a una desprotección seguida de una acilación para obtener los compuestos de fórmula Il



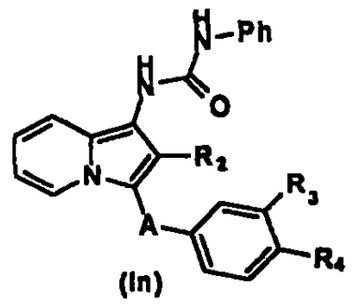
(II)

• o bien a una desprotección seguida de una sulfonilación para obtener los compuestos de fórmula Im



(Im)

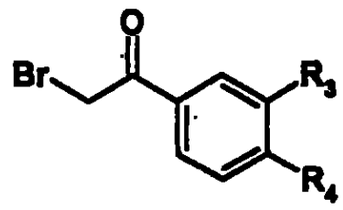
• o bien a una desprotección seguida de un tratamiento por medio de un fenilisocianato para obtener los compuestos de fórmula In



(In)

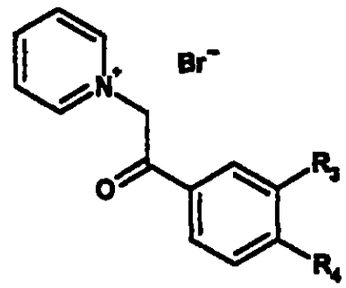
o

B) cuando R_1 representa un grupo electroatractor, R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical de halogenuro de alquilo y A representa un radical -CO-, se hace reaccionar piridina con una bromoacetofenona de fórmula IV,



(IV)

para obtener los compuestos de fórmula V,



(V)

los cuales se someten luego a una cicloadición 1,3-dipolar con acrilato de etilo o un derivado halogéné de crotonate de etilo en presencia de un oxidante para

obtener los compuestos de fórmula Ia en la cual R_1 representa un radical etoxicarbonilo y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical un radical de halogenuro de alquilo.

6. Composición farmacéutica **caracterizada** porque contiene como principio activo un compuesto de fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, eventualmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados.
7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de las enfermedades que requieren una modulación de los b-FGF's.
8. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de los carcinomas que tienen un grado de vascularización importantes tales como el carcinoma de pulmón, mama, próstata y esófago, de los cánceres que inducen metástasis tales como el cáncer de colon y el cáncer de estómago, los melanomas, los gliomas, los linfomas y las leucemias.
9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares tales como la ateroesclerosis, la restenosis posterior a una

80

angioplastia, las enfermedades relacionadas con las complicaciones que surgen luego de la implantación de prótesis endovasculares y/o de puentes aortocoronarios o de otros injertos vasculares de la hipertrofia cardiaca, o de las complicaciones vasculares de la diabetes como las retinopatias diabéticas.

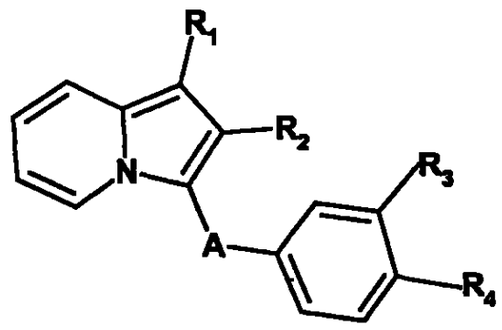
10. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide o las IBD.
11. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque esútil en el tratamiento de las acondroplasias (ACH), de las hipocondroplasias (HCH) y de las TD (Thanatophoric dysplasia).
12. Utilización de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de una composición farmacéutica **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de las enfermedades que requieren una modulación de los b-FGF's.

85

61

REVENDICATIONS

1. Composés de formule I,



(I)

dans laquelle

- R_1 représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :
  - $-NR_5R_6$
  - $-NH-SO_2-Alk$
  - $-NH-SO_2-Ph$
  - -NH-CO-Ph
  - -N(Alk)-CO-Ph
  - -NH-CO-NH-Ph
  - -NH-CO-Alk
  - $-NH-CO_2-Alk$
  - $-O-(CH_2)_n-cAlk$
  - $-O-Alk-COOR_7$
  - $-O-Alk-O-R_8$
  - -O-Alk-OH
  - $-O-Alk-C(NH_2):NOH$
  - $-O-Alk-NR_5R_6$
  - -O-Alk-CN
  - $-O-(CH_2)_n-Ph$
  - $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
  - $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
  - -CO-NH-Alk

dans lesquelles

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone
- cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
- n représente un nombre entier de 0 à 5,
- m représente un nombre entier de 1 à 5,
- R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R_8 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical –CO-Alk ,
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

- R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical d'halogenure d'alkyle de 1 à 5 atomes de carbone comportant 3 à 5 atomes d'halogène, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- A représente un radical -CO-, -SO- ou $-SO_2-$,
- R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule
  - -Alk-$COOR_7$
  - $-NR_5R_6$
  - -NH-Alk-$COOR_7$
  - -NH-COO-Alk
  - $-N(R_{11})-SO_2$-Alk-NR_9R_{10}
  - $-N(R_{11})-SO_2$-Alk

- $-N(R_{11})$-Alk-NR_5R_6
- $-N(R_{11})$-CO-Alk-NR_9R_{10}
- $-N(R_{11})$-CO-Alk
- $-N(R_{11})$-CO-CF_3
- -NH-Alk-HetN
- -O-Alk-NR_9R_{10}
- -O-Alk-CO-NR_5R_6
- -O-Alk-HetN

dans lesquels n, m, Alk, R_5, R_6, et R_7, ont la signification donnée précédemment pour R_1 et

- R_9 et R_{10} identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-$COOR_{12}$ où R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

ou R_3 et R_4 forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chaînons,

à conditions toutefois que lorsque R_3 représente un radical alcoxy et R_4 représente un radical -O-Alk-NR_9R_{10} ou un radical hydroxy, R_1 ne représente pas un radical alcoxy, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés de formule I, selon la revendication 1, dans laquelle

- R_1 représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :
  - $-NR_5R_6$.
  - $-NH-SO_2$-Alk
  - $-NH-SO_2$-Ph
  - -NH-CO-Ph
  - -N(Alk)-CO-Ph
  - -NH-CO-NH-Ph
  - -NH-CO-Alk
  - $-NH-CO_2$-Alk

- $-O-(CH_2)_n-cAlk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- $-O-Alk-OH$
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- $-O-Alk-CN$
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- $-CO-NH-Alk$

dans lesquelles

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone
- cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
- n représente un nombre entier de 0 à 5,
- m représente un nombre entier de 1 à 5,
- R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R_8 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical –CO-Alk,
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

- R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical trifluorométhyle, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone
- A représente un radical -CO-, $-SO_2-$,

- R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule
  - -Alk-$COOR_7$
  - -NR_5R_6
  - -NH-Alk-$COOR_7$
  - -NH-COO-Alk
  - -N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}
  - -N(R_{11})-SO_2-Alk
  - -N(R_{11})-Alk-NR_5R_6
  - -N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}
  - -N(R_{11})-CO-Alk
  - -N(R_{11})-CO-CF_3
  - -NH-Alk-HetN

  dans lesquels n, m, Alk, R_5, R_6, et R_7, ont la signification donnée précédemment pour R_1 et
  - R_9 et R_{10} identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
  - R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-$COOR_{12}$ où R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
  - HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

  éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Composés de formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans laquelle
   - R_1 représente, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical –O-Alk-COOH dans laquelle Alk représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone, un radical de formule -O-Alk-Ph dans laquelle Alk représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone et Ph représente un radical phényle éventuellement

substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone ou par un ou plusieurs radicaux carboxy, un radical de formule -NH-CO-Ph, un radical de formule -NH-SO_2-Ph ou radical de formule -NH-CO-NH-Ph,

- R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- A représente un radical -CO-,
- R_3 et R_4 différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

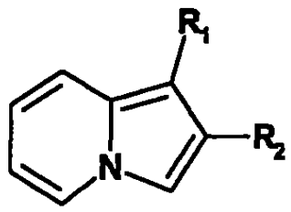
éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Composé de formule I, selon la revendication 1, choisi parmi les composés suivants :
   - (4-amino 3-méthoxy phényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone
   - acide 3-(4-amino 3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
   - acide 2-{[3-(4-amino 3-méthoxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy} acétique
   - (4-amino 3-méthoxy phényl) {1-[(4-chlorobenzyl) oxy] 2-méthyl-indolizin-3-yl} méthanone
   - (4-amino 3-méthoxy phényl) {1-[(3-méthoxybenzyl) oxy] 2-méthyl-indolizin-3-yl} méthanone
   - acide 4-({[3-(4-amino 3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy} méthyl) benzoique
   - acide 3-(4-carboxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
   - 3-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl carbonyl] benzoate de méthyle
   - acide 4-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque
   - acide 2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque
   - acide 2-amino-5-({1-[(3-méthoxybenzoyl)amino]-2-méthyl indolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque
   - acide 2-amino-5-({2-méthyl-1-[(3,4,5-triméthoxybenzoyl)amino] indolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque
   - acide 2-amino-5-({1- {[(3-méthoxyphényl) sulfonyl] amino}-2-méthyl indolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque

   éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5. Procédé de préparation des composés de formule I selon les revendications 1 à 4 caractérisé en ce que

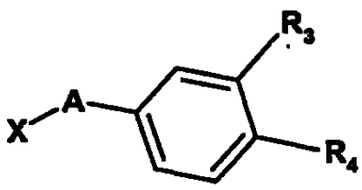
   A) l'on condense un dérivé d'indolizine de formule II,



(II)

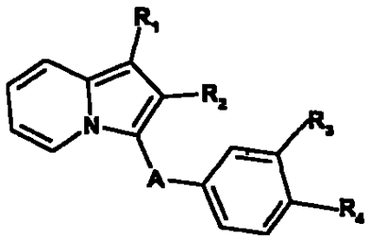
dans laquelle R_1et R_2 ont la signification donnée pour la formule I mais R_2 ne représente pas un atome d'hydrogène ou un radical d'halogenure d'alkyle,

avec un dérivé de formule III,



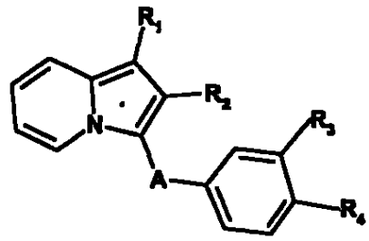
(III)

dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_3 ou R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical nitro, un radical trifluoroacétamido, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, pour obtenir les composés de formule Ia, Id ou Ik,



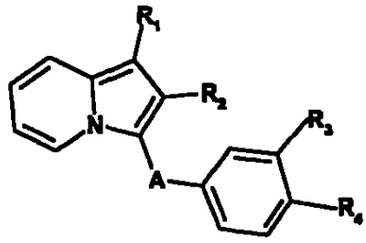
(Ia)

R_3 et /ou R_4 = $-NO_2$



(Id)

R_3 et /ou R_4 = $-CO_2Alkyl$

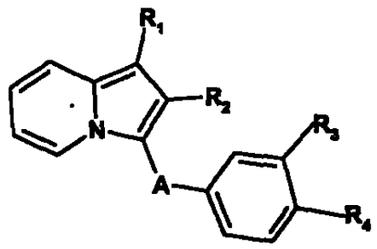


(Ik)

R_3 et /ou R_4 = $-NH-COCF_3$

et ensuite,

a) on soumet les composés de formule Ia à une réduction pour obtenir les composés de formule Ib,



(Ib)

R_3 et /ou R_4 = $-NH_2$

dans laquelle R_3 et / ou R_4 représentent un radical amino, lesquels ensuite composés de formule Ib

- sont soumis l'action d'un halogénure d'alkyle pour obtenir les composés de la formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NR_5R_6$ (dans lequel R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone) un radical -NH-Alk-NR_5R_6 ou un radical -NH-Alk-$COOR_7$ (dans lequel R_7 ne représente pas un atome d'hydrogène) à partir duquel par une saponification ultérieure on obtient les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical -NH-Alk-$COOR_7$ dans laquelle R_7 représente un atome d'hydrogène,

ou

- sont soumis à une acylation pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-CO-Alk$, ou un radical -NH-CO-Alk-NR_9R_{10}, lesquels ensuite sont soumis à une alkylation pour obtenir un radical $-N(R_{11})$-CO-Alk ou un radical $-N(R_{11})$-CO-Alk-NR_9R_{10} où R_{11} représente un radical -Alk-$COOR_{12}$ dans lequel R_{12} ne représente pas un atome d'hydrogène, ces derniers composés sont ensuite éventuellement soumis à une saponification pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-N(R_{11})$-CO-Alk ou un

radical -N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10} où R_{11} représente un radical -Alk-COOH,

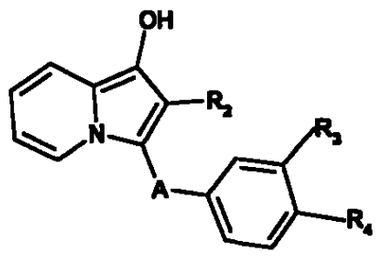
ou

- sont soumis à une sulfonylation, pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical -NH-SO_2-Alk ou un radical –NH-SO_2-Alk-NR_9R_{10}, lesquels ensuite sont soumis à une alkylation pour obtenir un radical –N(R_{11})-SO_2-Alk ou un radical –N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10} où R_{11} représente un radical -Alk-$COOR_{12}$ dans lequel R_{12} ne représente pas un atome d'hydrogène, ces derniers composés sont ensuite éventuellement soumis à une saponification pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical –N(R_{11})-SO_2-Alk ou un radical -N(R_{11})- SO_2-Alk -NR_9R_{10} où R_{11} représente un radical -Alk-COOH

b) on soumet les composés de formule Id dans laquelle R_3 et / ou R_4 représentent un radical alcoxycarbonyle à une saponification pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_3 et / ou R_4 représente un radical carboxy,

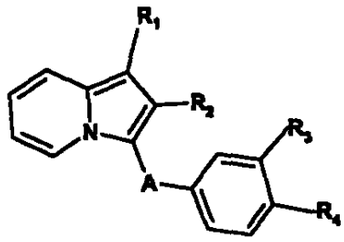
ou

c) on soumet lorsque R_1 représente un radical benzyloxy les composés de formule Ia à l'action de l'acide trifluoroacétique ou les composés de formule Id à une hydrogénation, pour obtenir les composés de formule If,



(If)

dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus,
et ensuite que l'on soumet les composés de formule If à une O-alkylation pour obtenir les composés de formule Ig,

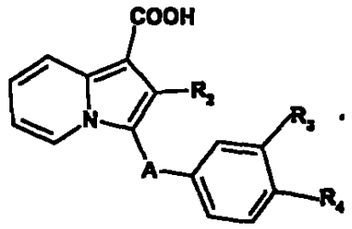


(Ig)

dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, et R_1 représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical $-O-(CH_2)_n-cAlk$, un radical $-O-Alk-COOR_7$, un radical $-O-Alk-NR_5R_6$ un radical $-O-(CH_2)_n-Ph$ un radical $-O-Alk-O-R_8$, - qui lorsque R_8 représente un radical $-COCH_3$ peut donner par saponification ultérieure un radical $-O-Alk-OH$ – ou un radical $-O-Alk-CN$ qui par traitement avec de l'hydroxylamine conduit à un radical $-O-Alk-C(NH_2)=NOH$,

ou

d) on soumet lorsque R_1 représente un radical alcoxycarbonyle les composés de formule Ia à une saponification pour obtenir les composés de formule Ih,



(Ih)

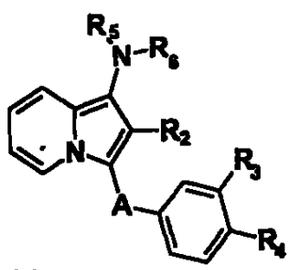
dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, lesquels ensuite sont soumis à l'action d'un dérivé d'amine pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_1 représente un radical $-CO-NH-Alk$ ou à l'action d'un dérivé d'aminoacide pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_1 représente un radical $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$

ou

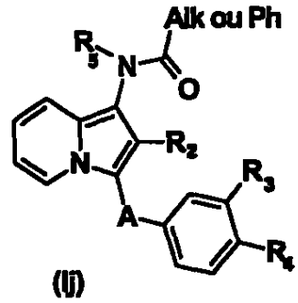
e) on soumet lorsque R_1 représente un radical $-NH-CO_2tButyle$ les composés de formule Ia ou Id

- soit à une alkylation suivie d'une déprotection et d'une éventuelle deuxième alkylation pour obtenir les composés de formule Ii,

- soit à une déprotection suivie d'une acylation pour obtenir les composés de formule Ij dans laquelle R_5 représente un atome d'hydrogène, suivie d'une éventuelle alkylation pour obtenir les composés de formule Ij dans laquelle R_5 représente un radical alkyle



(II)

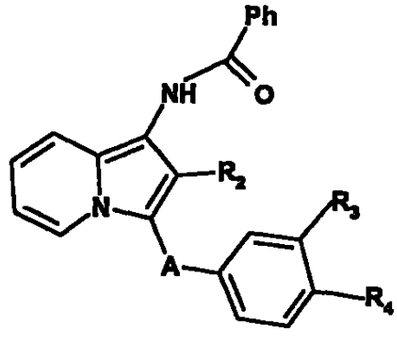


(Ij)

ou

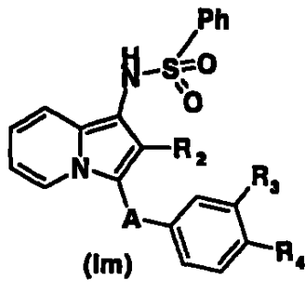
f) on soumet lorsque R_1 représente un radical –NH-CO_2tButyle les composés de formule Ik

- soit à une déprotection suivie d'une acylation pour obtenir les composés de formule II



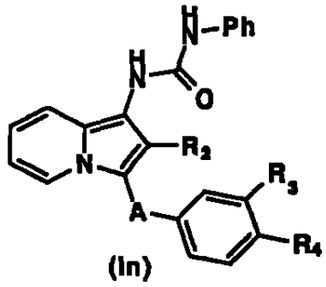
(II)

- soit à une déprotection suivie d'une sulfonylation pour obtenir les composés de formule Im



(Im)

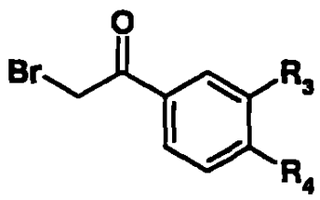
- soit à une déprotection suivie d'un traitement par un phénylisocyanate pour obtenir les composés de formule In



(In)

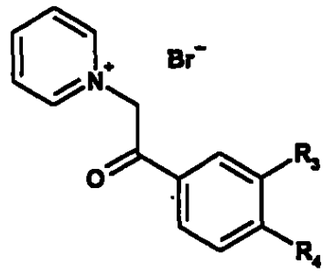
OU

B) lorsque R_1 représente un groupement électro-attracteur, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical d'halogénure d'alkyle et A représente un radical –CO–, on fait réagir la pyridine avec une bromoacétophénone de formule IV,



(IV)

pour obtenir les composés de formule V,



(V)

lesquels ensuite sont soumis à une cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'acrylate d'éthyle ou un dérivé halogéné de crotonate d'éthyle en présence d'un oxydant pour obtenir les composés de formule Ia dans laquelle R_1 représente un radical éthoxycarbonyle et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical un radical d'halogenure d'alkyle.

6. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé de formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des maladies nécessitant une modulation des b-FGF's.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des carcinomes ayant un degré de vascularisation important tels que le carcinomes de poumon, sein, prostate et œsophage, des cancers induisant des métastases tels que le cancer du colon et le cancer de l'estomac, des mélanomes, des gliomes, des lymphomes, et des leucémies.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement de maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, la resténose post angioplastie, des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires de

l'hypertrophie cardiaque, ou des complications vasculaires du diabète comme les rétinopathies diabétiques.

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia).

12. Utilisation d'un composé de formule I selon la revendication 1 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile dans le traitement des maladies nécessitant une modulation des b-FGF's.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGEE DE L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

REÇU LE 28 NOV. 2003

PCT

OPINION ECRITE
(règle 66 du PCT)

Destinataire :

TSITINI-SOULEUA, Maria
SANOFI-SYNTHELABO
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date d'expédition *(jour/mois/année)*	26.11.2003
Référence du dossier du déposant ou du mandataire	SSL0082/MS
DELAI DE REPONSE	**3 mois** à compter de la date d'expédition indiquée ci-dessus (≤ 26.02.2004)

Demande internationale No.	Date du dépôt international *(jour/mois/année)*	Date de priorité *(jour/mois/année)*
PCT/FR03/01030	02.04.2003	04.04.2002

Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB
C07D471/04

Déposant
SANOFI-SYNTHELABO et al.

1. La présente opinion écrite est la **première** opinion de cette nature rédigée par l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

2. La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

I	☒	Base de l'opinion
II	☐	Priorité
III	☐	Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
IV	☐	Absence d'unité de l'invention
V	☒	Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
VI	☐	Certains documents cités
VII	☐	Irrégularités dans la demande internationale
VIII	☐	Observations relatives à la demande internationale

3. Le déposant est invité à répondre à la présente opinion.

Quand? Voir le délai indiqué plus haut. Le déposant peut, avant l'expiration de ce délai, en demander la prorogation à l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 66.2.d).

Comment? En présentant une réponse par écrit, accompagnée le cas échéant, de modifications, conformément à la règle 66.3. Pour la forme et la langue des modifications, voir les règles 66.8 et 66.9.

En outre : Pour une possibilité additionnelle de présenter des modifications, voir la règle 66.4.
Pour l'obligation faite à l'examinateur de prendre en considération des modifications ou des arguments, voir la règle 66.4 bis.
Pour une communication officieuse avec l'examinateur, voir la règle 66.6.

En l'absence de réponse, le rapport d'examen préliminaire international sera établi sur la base de la présente opinion.

4. La date limite d'établissement du rapport d'examen préliminaire international conformément à la règle 69.2 est le : 04.06.2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international	Fonctionnaire autorisé
Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Boletti-Cremers, K Agent des formalités (y compris prolongation de délais) Breil, S N° de téléphone +49 89 2399-7271

Formulaire PCT/IPEA/408 (feuille de titre) (janvier 1994)

OPINION ECRITE Demande internationale n° PCT/FR03/01030

I. Base de l'opinion

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale *(les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans la présente opinion, comme "initialement déposées")* :

Description, Pages

1-70 telles qu'initialement déposées

Revendications, No.

1-12 telles qu'initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante : ,qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminé**divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, nos :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ La présente opinion a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté (N)	Revendications	1 : non
Activité inventive (IS)	Revendications	1-12 : non
Possibilité d'application industrielle (IA)	Revendications	1-12 : oui

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Point V.

Le document suivants, cité dans le RdR International , a été considéré comme pertinent pour l'examen de la présente demande . Sa numérotation sera conservée pour la suite de la procédure :

(1) EP-A-97 636, cité dans la demande.

1. Nouveauté

Dans la mesure où (1) (voir page 7, ligne 23) mentionne explicitement un composé tombant sous l' énoncé de la revendication 1, celle-ci et toutes les revendications qui se réfèrent directement ou non à cette revendication sont dépourvues de nouveauté.

2. Activité inventive.

Comme les composés pharmacologiquement actifs de (1) possèdent un profil analogue à ceux associés aux composés revendiqués et , comme (1) offrait déjà une solution au problème de produire des alternatives de composés de la sous-catégorie de composés revendiqués où R_4 est un radical -O-alk-NR_9R_{10} , les composés de ce type sont dépourvus d' activité inventive et la Demanderesse est invitée à démontrer par argumentation ou évidence technique que ceux ci possèdent des qualités avantageuses ou surprenantes en comparaison avec le produit à exclure de (1) et ce afin de permettre la reconnaissance de l' activité inventive par rapport au contenu de (1).
Toutes les autres variétés de composés revendiqués sont considérées comme inventives par rapport au contenu de (1), parce qu' elles n'y sont pas suggérées.

3. Point Formel.

La description devrait être adaptée aux nouvelles formulations des revendications produites par la Demanderesse en réponse à cette lettre. Ce faisant, elle veillera à ne pas contrevenir aux implications de l' Art. 19. 2) du PCT.
La Demanderesse est également invitée à nommer tout fondement descriptif qui correspond aux modifications qu' elle fera, ainsi qu' à soumettre une copie des modifications manuscrites qu'elle aura effectuées en réponse à cette lettre

COOPERACION DE PATENTES

Remitente:
AUTORIDAD ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

99

Destinatario:

TSITINI-SOULEUA, María
SANOFI-SYNTHELABO
174 avenue de France
F-75013 París
FRANCIA

OPINION ESCRITA

(PCT Regla 66)

Fecha de envío (día/mes/año)	26.11.2003
Registro de referencia del solicitante o agente	SSL0082/MS
RESPUESTA VENCE	Dentro de 3 mes(es) contados a partir de la fecha anterior de envío

Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
PCT/FR 03/01030	02/04/2003	04/04/2002

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
C07D471/04

Solicitante
SANOFI- SYNTHELABO et al.

1. Esta opinión escrita la redacta **primero** la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional.

2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I	☒	Bases de opinión
II	☐	Prioridad
III	☐	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.
IV	☐	Falta de unidad de invención
V	☒	declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
VI	☐	Ciertos documentos citados
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

3. El solicitante por el presente **está invitado a contestar** a esta opinión.

¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d).

¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según

según regla 66.3.

Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9

También: Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4.

Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis.

Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6.

Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión.

4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el informe del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 04.08.2004

Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar internacional
Oficina de Patentes Europea-Gitschiner Str. 103
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 –0Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario autorisado/Examinador
Boletti – Cremmers, K

Agente de formalidades (incluyendo prolongación de tiempo)
Brell, S
Teléfono No +49 89 2399-7271

OPINI N ESCRITA Solicitud internacional No. PCT/FR03/01030

I. Bases de la Opinión

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en esta opinión como "presentados originalmente"):

Descripción, Páginas:

1-70 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-12 como se presentaron originalmente

2. Respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.
Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a las secuencias de **nucleótidos o aminoácidos** revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:
☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) respecto a la novedad, nivel inventivo y la aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones 1: no
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones 1-12: no
Posibilidad de aplicación industrial (IA)	Reivindicaciones 1-12: si

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

Punto V

Los siguientes documentos, citados en el RdR Internacional, han sido considerados como procedentes para el examen de la presente solicitud. Su numeración será conservada para dar seguimiento al procedimiento:

(1) EP-A-97- 636 citado en la solicitud.

1. Novedad

En la medida que la composición de (1) (ver página 7, línea 23) mencione explícitamente compuestos sobre el enunciando de la reivindicación 1, ésta y todas las reivindicaciones que hacen referencia directamente o no a esta reivindicación carecen de novedad.

2. Actividad Inventiva

Como los compuestos farmacológicamente activos de (1) poseen un perfil análogo a aquellos asociados con los compuestos reivindicados y, como (1) ofrece allí una solución al problema de producir las alternativas de los compuestos de la sub-categoría de los compuestos reivindicados, donde R4 es un radical –O-alk-N_9R $N_{10}R$, los compuestos de este tipo carecen de actividad inventiva y la Demandante está invitada a demostrar por argumentación o evidencia técnica que estos poseen cualidades ventajosas o sorprendentes en comparación con el producto que va a ser excluido de (1) y esto con el fin de permitir el reconocimiento de una actividad inventiva con respecto al contenido de (1)

Todas las otras variedades de los compuestos reivindicados son consideradas como inventivas con respecto al contenido de (1), porque éstas no son sugeridas.

3. Punto Formal

La descripción deberá estar adaptada a las formulaciones nuevas de las reivindicaciones producidas por la Demandante en respuesta a esta carta. En tal caso, ésta no deberá ir en contra de las implicaciones del Art. 19.2) del PCT.

La Demandante está igualmente invitada a nombrar todo el fundamento descriptivo que corresponda a las modificaciones que haga, así como a entregar una copia de las modificaciones en manuscrito, que haya hecho en respuesta a esta carta

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

104

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente	PARA FUTURAS ACCIONES	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/FR03/01030	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02.04.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.04.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D471/04		
Solicitante SANOFI -SYNTHELABO		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 4 páginas, incluyendo la carátula.

☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de 15 páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda	Fecha de terminación de este reporte
22.10.2003	05.03.2004
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office – D- 80298Munich Tel. + 4989 2399- 0 Tx: 523656 epmu D Fax: 49 89 2399 – 4465	Funcionario autorizado Boletti-Cremers, K Teléfono No. +49 89 2399 8591

DSQ

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL Solicitud internacional No. PCT/FR03/01030

I. Bases del Reporte

Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-3, 5-70 como se presentaron originalmente

4 como se presentó originalmente el 25.02.2004 con la carta del 24.02.2004

Reivindicaciones, Números

1-12 como se presentaron originalmente el 25.02.2004 con la carta del 24.02.2004

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).

☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).

☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones 1-12
	No:	Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones 1-12
	No:	Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones 1-12
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones

Ver hoja separada

Punto V

Los siguientes documentos, citados en el RdR Internacional, han sido considerados como procedentes para el examen de la presente solicitud. Su numeración será conservada para dar seguimiento al procedimiento:

(1) EP-A-97- 636 citado en la solicitud.

1. **Novedad**

En la medida que la composición de (1) (ver página 7, línea 23) haya sido excluida de la reivindicación 1 actual, ésta y todas las reivindicaciones que hacen referencia directamente o no a esta reivindicación son consideradas como nuevas. .

De todas formas, es conveniente resaltar que el hecho de emplear una exclusión (renuncia) suplementaria, se podría decir que la solicitud es objeto de una suspensión del procedimiento a partir de la vigencia de la fase regional Europea y hasta la emisión de las Decisiones G1/03 y G2/03, seguida a la Decisión T166/84 (OJ EPO 1984, 489).

2. Nivel Inventivo

En vista del argumento comparativo de la Demandante sobre el contenido de la demanda con el contenido de (1) y que se entienda que el perfil farmacológico de los compuestos descritos en (1) no tiene relación con aquellos de la demanda, la actividad inventiva de la solicitud pueda ser reconocida.

Sanofi SSL0082 SI
Vu 108
-8 MARS 2004

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGEE DE L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire :

TSITINI-SOULEUA, Maria
SANOFI-SYNTHELABO
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition *(jour/mois/année)*	05.03.2004

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	NOTIFICATION IMPORTANTE
SSL0082/MS	

Demande internationale No.	Date du dépôt international *(jour/mois/année)*	Date de priorité *(jour/mois/année)*
PCT/FR 03/01030	02.04.2003	04.04.2002

Déposant
SANOFI-SYNTHELABO et al.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.

2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.

3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. **NOTIFICATION IMPORTANTE**

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Il est signalé au déposant que l'article 33(5) stipule que les critères de nouveauté, d'activité inventive et d'application industrielle tels que définis à l'article 33(2) à (4) ne servent qu'aux fins de l'examen préliminaire international et que "tout État contractant peut appliquer des critères additionnels ou différents afin de décider si, dans cet État, l'invention est brevetable ou non" (voir également l'article 27(5)). De tels critères additionnels peuvent par exemple avoir rapport à des exceptions à la brevetabilité ainsi qu'à des exigences concernant l'exposé suffisant de l'invention, la clarté des revendications et leur fondement sur la description.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international	Fonctionnaire autorisé
Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Ullrich, J Tel. +49 89 2399-8048

Formulaire PCT/IPEA/416 (janvier 2004)

113

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

109

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATI NAL
(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/01030	Date du dépôt international (jour/mois/année) 02.04.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 04.04.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D471/04		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.

2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

   ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

   Ces annexes comprennent 15 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

   - I ☒ Base de l'opinion
   - II ☐ Priorité
   - III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
   - IV ☐ Absence d'unité de l'invention
   - V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
   - VI ☐ Certains documents cités
   - VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
   - VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale	Date d'achèvement du présent rapport
22.10.2003	05.03.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Boletti-Cremers, K N° de téléphone +49 89 2399-8541

Formulaire PCT/IPEA/409 (feuille de titre) (janvier 2004)

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL Demande internationale n° PCT/FR 03/01030

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale *(les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17))* :

Description, Pages

1-3, 5-70	telles qu'initialement déposées
4	reçue(s) le 25.02.2004 avec lettre du 24.02.2004

Revendications, No.

1-12	reçue(s) le 25.02.2004 avec lettre du 24.02.2004

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

   Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: ,qui est:

   ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).

   ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).

   ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés**divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

   ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

   ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

   ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

   ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

   ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

   ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

   ☐ de la description, pages :

   ☐ des revendications, nos :

   ☐ des dessins, feuilles :

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL Demande internationale n° PCT/FR 03/01030

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

   (Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui:	Revendications	1-12
	Non:	Revendications	
Activité inventive	Oui:	Revendications	1-12
	Non:	Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-12
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications

   voir feuille séparée

Point V.

Le document suivants, cité dans le RdR International , a été considéré comme pertinent pour l'examen de la présente demande . Sa numérotation sera conservée pour la suite de la procédure :

(1) EP-A-97 636, cité dans la demande.

1. Nouveauté

Dans la mesure où le composé de (1) (voir page 7, ligne 23) a été exclu du libellé de la revendication 1 actuelle , celle-ci et toutes les revendications qui se réfèrent directement ou non à cette revendication sont maintenant considérées comme nouvelles.
Toutefois il convient de remarquer que, du fait de l' emploi d' une exclusion (disclaimer) supplémentaire , il se pourrait que la demande soit soumise à une suspension de procédure dès l' entrée de la phase régional Européenne et ce, jusquà l' issue des Décisions G1/03 and G2/03 , suite à la Decision T166/84 (OJ EPO 1984, 489).

2. Activité inventive.

Au vu de l' argumentation comparative de la Demanderesse du contenu de la demande avec le contenu de (1) et qui sous entend que le profil pharmacologique des composés décrits dans (1) est sans rapport avec celui de ceux de la demande, l' activité inventive de la demande peut être reconnue.

- R_9 et R_{10} identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-$COOR_{12}$ où R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

ou R_3 et R_4 forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chaînons,

à condition toutefois que lorsque R_3 représente un radical alcoxy et R_4 représente un radical -O-Alk-NR_9R_{10} ou un radical hydroxy, R_1 ne représente pas un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy,

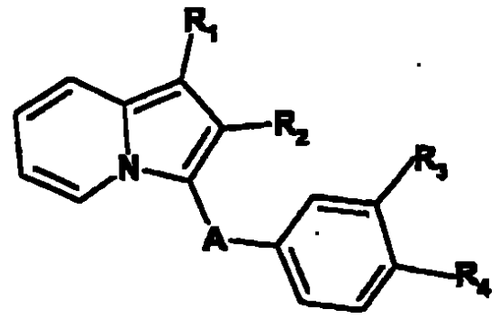
éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

On préfère un composé de formule I dans laquelle

- R_1 représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :
  - -NR_5R_6
  - -NH-SO_2-Alk
  - -NH-SO_2-Ph
  - -NH-CO-Ph
  - -N(Alk)-CO-Ph
  - -NH-CO-NH-Ph
  - -NH-CO-Alk
  - -NH-CO_2-Alk
  - -O-$(CH_2)_n$-cAlk
  - -O-Alk-$COOR_7$
  - -O-Alk-O-R_8
  - -O-Alk-OH
  - -O-Alk-NR_5R_6
  - -O-Alk-CN
  - -O-$(CH_2)_n$-Ph
  - -O-Alk-CO-NR_5R_6
  - -CO-NH-$(CH_2)_m$-$COOR_7$
  - -CO-NH-Alk

REVENDICATIONS

1. Composés de formule I,



(I)

dans laquelle

- R_1 représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :
  - $-NR_5R_6$
  - $-NH-SO_2-Alk$
  - $-NH-SO_2-Ph$
  - $-NH-CO-Ph$
  - $-N(Alk)-CO-Ph$
  - $-NH-CO-NH-Ph$
  - $-NH-CO-Alk$
  - $-NH-CO_2-Alk$
  - $-O-(CH_2)_n-cAlk$
  - $-O-Alk-COOR_7$
  - $-O-Alk-O-R_8$
  - $-O-Alk-OH$
  - $-O-Alk-C(NH_2):NOH$
  - $-O-Alk-NR_5R_6$
  - $-O-Alk-CN$
  - $-O-(CH_2)_n-Ph$
  - $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
  - $-CO-NH-(CH_2)_n-COOR_7$
  - $-CO-NH-Alk$

dans lesquelles

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone
- cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
- n représente un nombre entier de 0 à 5,
- m représente un nombre entier de 1 à 5,
- R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R_8 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical –CO-Alk ,
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

- R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical d'halogénure d'alkyle de 1 à 5 atomes de carbone comportant 3 à 5 atomes d'halogène, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- A représente un radical -CO-, -SO- ou $-SO_2-$,
- R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule
  - -Alk-$COOR_7$
  - $-NR_5R_6$
  - -NH-Alk-$COOR_7$
  - -NH-COO-Alk
  - $-N(R_{11})-SO_2$-Alk-NR_9R_{10}
  - $-N(R_{11})-SO_2$-Alk

- $-N(R_{11})$-Alk-NR_9R_{10}
- $-N(R_{11})$-CO-Alk-NR_9R_{10}
- $-N(R_{11})$-CO-Alk
- $-N(R_{11})$-CO-CF_3
- -NH-Alk-HetN
- -O-Alk-NR_9R_{10}
- -O-Alk-CO-NR_5R_6
- -O-Alk-HetN

dans lesquels n, m, Alk, R_5, R_6, et R_7, ont la signification donnée précédemment pour R_1 et

- R_9 et R_{10} identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-$COOR_{12}$ où R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

ou R_3 et R_4 forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chaînons,

à conditions toutefois que lorsque R_3 représente un radical alcoxy et R_4 représente un radical -O-Alk-NR_9R_{10} ou un radical hydroxy, R_1 ne représente pas un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy,

éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés de formule I, selon la revendication 1, dans laquelle

- R_1 représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :
  - $-NR_5R_6$
  - $-NH-SO_2$-Alk
  - $-NH-SO_2$-Ph
  - -NH-CO-Ph
  - -N(Alk)-CO-Ph
  - -NH-CO-NH-Ph
  - -NH-CO-Alk
  - $-NH-CO_2$-Alk

117

- $-O-(CH_2)_n-cAlk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- $-O-Alk-OH$
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- $-O-Alk-CN$
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- $-CO-NH-Alk$

dans lesquelles

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone
- cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
- n représente un nombre entier de 0 à 5,
- m représente un nombre entier de 1 à 5,
- R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R_8 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical –CO-Alk,
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

- R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical trifluorométhyle, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone
- A représente un radical -CO-, $-SO_2-$,

- R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule
  - -Alk-$COOR_7$
  - -NR_5R_6
  - -NH-Alk-$COOR_7$
  - -NH-COO-Alk
  - -N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}
  - -N(R_{11})-SO_2-Alk
  - -N(R_{11})-Alk-NR_9R_{10}
  - -N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}
  - -N(R_{11})-CO-Alk
  - -N(R_{11})-CO-CF_3
  - -NH-Alk-HetN

  dans lesquels n, m, Alk, R_5, R_6, et R_7, ont la signification donnée précédemment pour R_1 et
  - R_9 et R_{10} identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
  - R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-$COOR_{12}$ où R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
  - HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

  éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Composés de formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans laquelle
   - R_1 représente, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical –O-Alk-COOH dans laquelle Alk représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone, un radical de formule -O-Alk-Ph dans laquelle Alk représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone et Ph représente un radical phényle éventuellement

substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone ou par un ou plusieurs radicaux carboxy, un radical de formule -NH-CO-Ph, un radical de formule -NH-SO_2-Ph ou radical de formule -NH-CO-NH-Ph,

- R_3 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- A représente un radical -CO-,
- R_3 et R_4 différents représentant chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

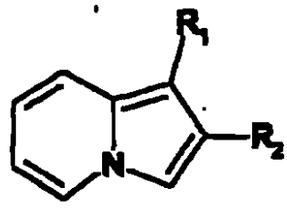
éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Composé de formule I, selon la revendication 1, choisi parmi les composés suivants :
   - (4-amino 3-méthoxy phényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone
   - acide 3-(4-amino 3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
   - acide 2-{[3-(4-amino 3-méthoxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy} acétique
   - (4-amino 3-méthoxy phényl) {1-[(4-chlorobenzyl) oxy] 2-méthyl-indolizin-3-yl} méthanone
   - (4-amino 3-méthoxy phényl) {1-[(3-méthoxybenzyl) oxy] 2-méthyl-indolizin-3-yl} méthanone
   - acide 4-({[3-(4-amino 3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy} méthyl) benzoique
   - acide 3-(4-carboxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
   - 3-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl carbonyl] benzoate de méthyle
   - acide 4-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque
   - acide 2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque
   - acide 2-amino-5-({1-[(3-méthoxybenzoyl)amino]-2-méthyl indolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque
   - acide 2-amino-5-({2-méthyl-1-[(3,4,5-triméthoxybenzoyl)amino] indolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque
   - acide 2-amino-5-({1- {[(3-méthoxyphényl) sulfonyl] amino}-2-méthyl indolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque

éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5. Procédé de préparation des composés de formule I selon les revendications 1 à 4 caractérisé en ce que

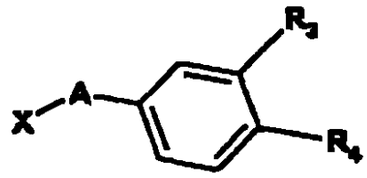
A) l'on condense un dérivé d'indolizine de formule II,



(II)

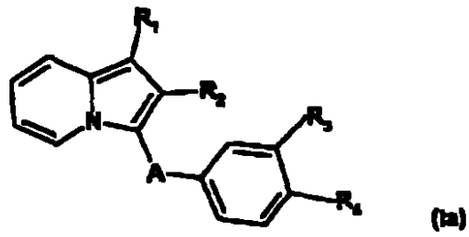
dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification donnée pour la formule I mais R_2 ne représente pas un atome d'hydrogène ou un radical d'halogénure d'alkyle,

avec un dérivé de formule III,



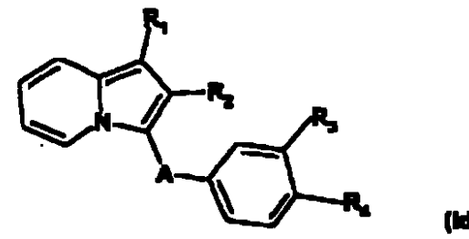
(III)

dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_3 ou R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical nitro, un radical trifluoroacétamido, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, pour obtenir les composés de formule Ia, Id ou Ik,



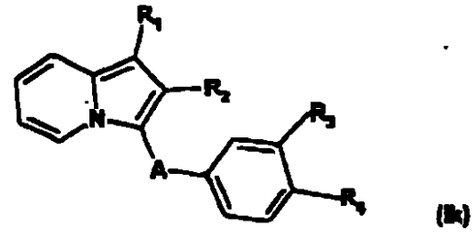
(Ia)

R_3 et /ou R_4 = $-NO_2$



(Id)

R_3 et /ou R_4 = $-CO_2Alkyl$

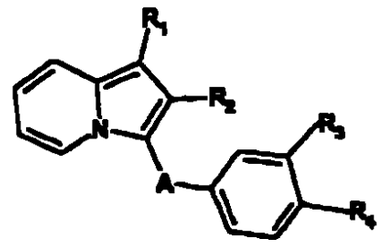


(Ik)

R_3 et /ou R_4 = $-NH-COCF_3$

et ensuite,

a) on soumet les composés de formule Ia à une réduction pour obtenir les composés de formule Ib,



(Ib)

R_3 et /ou R_4 = $-NH_2$

dans laquelle R_3 et / ou R_4 représentent un radical amino, lesquels ensuite composés de formule Ib

- sont soumis l'action d'un halogénure d'alkyle pour obtenir les composés de la formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NR_5R_6$ (dans lequel R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone) un radical $-NH-Alk-NR_8R_9$ ou un radical $-NH-Alk-COOR_7$ (dans lequel R_7 ne représente pas un atome d'hydrogène) à partir duquel par une saponification ultérieure on obtient les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-Alk-COOR_7$ dans laquelle R_7 représente un atome d'hydrogène,

ou

- sont soumis à une acylation pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-CO-Alk$, ou un radical $-NH-CO-Alk-NR_9R_{10}$, lesquels ensuite sont soumis à une alkylation pour obtenir un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOR_{12}$ dans lequel R_{12} ne représente pas un atome d'hydrogène, ces derniers composés sont ensuite éventuellement soumis à une saponification pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$ ou un

radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical -Alk-COOH,

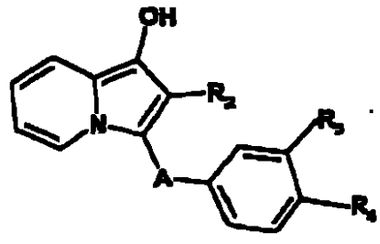
ou

- sont soumis à une sulfonylation, pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-SO_2-Alk$ ou un radical $-NH-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$, lesquels ensuite sont soumis à une alkylation pour obtenir un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOR_{12}$ dans laquel R_{12} ne représente pas un atome d'hydrogène, ces derniers composés sont ensuite éventuellement soumis à une saponification pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical -Alk-COOH

b) on soumet les composés de formule Id dans laquelle R_3 et / ou R_4 représentent un radical alcoxycarbonyle à une saponification pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_3 et / ou R_4 représente un radical carboxy,

ou

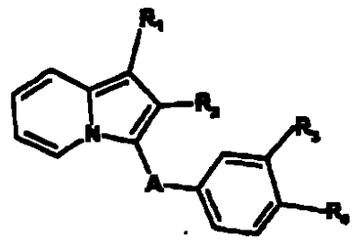
c) on soumet lorsque R_1 représente un radical benzyloxy les composés de formule Ia à l'action de l'acide trifluoroacétique ou les composés de formule Id à une hydrogénation, pour obtenir les composés de formule If,



(If)

dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus,
et ensuite que l'on soumet les composés de formule If à une O-alkylation pour obtenir les composés de formule Ig.

123

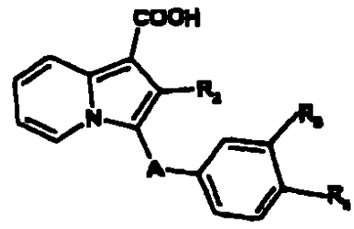


(Ig)

dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, et R_1 représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical $-O-(CH_2)_n$-cAlk, un radical -O-Alk-$COOR_7$, un radical -O-Alk-NR_5R_6 un radical $-O-(CH_2)_n$-Ph un radical -O-Alk-O-R_8, - qui lorsque R_8 représente un radical $-COCH_3$ peut donner par saponification ultérieure un radical -O-Alk-OH – ou un radical -O-Alk-CN qui par traitement avec de l'hydroxylamine conduit à un radical -O-Alk-$C(NH_2)$=NOH,

ou

d) on soumet lorsque R_1 représente un radical alcoxycarbonyle les composés de formule Ia à une saponification pour obtenir les composés de formule Ih,



(Ih)

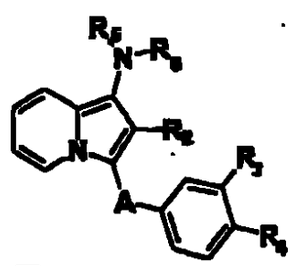
dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, lesquels ensuite sont soumis à l'action d'un dérivé d'amine pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_1 représente un radical -CO-NH-Alk ou à l'action d'un dérivé d'aminoacide pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_1 représente un radical $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$

ou

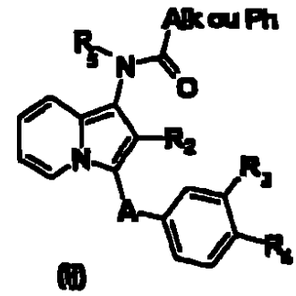
e) on soumet lorsque R_1 représente un radical $-NH-CO_2t$Butyle les composés de formule Ia ou Id

- soit à une alkylation suivie d'une déprotection et d'une éventuelle deuxième alkylation pour obtenir les composés de formule Ii,

- soit à une déprotection suivie d'une acylation pour obtenir les composés de formule Ij dans laquelle R_5 représente un atome d'hydrogène, suivie d'une éventuelle alkylation pour obtenir les composés de formule Ij dans laquelle R_5 représente un radical alkyle



(Ii)

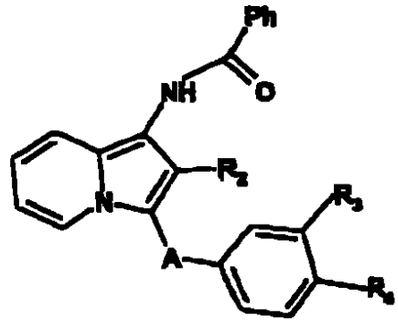


(Ij)

ou

i) on soumet lorsque R_1 représente un radical -NH-CO_2tButyle les composés de formule Ik

- soit à une déprotection suivie d'une acylation pour obtenir les composés de formule Il

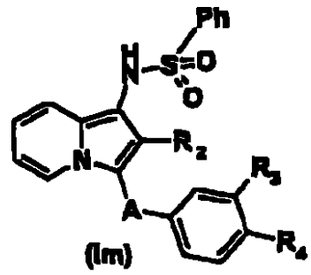


(Il)

- soit à une déprotection suivie d'une sulfonylation pour obtenir les composés de formule Im

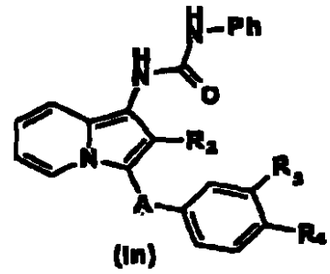
82

125



(Im)

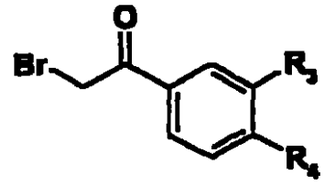
- soit à une déprotection suivie d'un traitement par un phénylisocyanate pour obtenir les composés de formule In



(In)

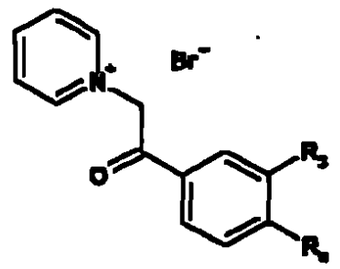
OU

B) lorsque R_1 représente un groupement électro-attracteur, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical un radical d'halogénure d'alkyle et A représente un radical –CO–, on fait réagir la pyridine avec une bromoacétophénone de formule IV,



(IV)

pour obtenir les composés de formule V,



(V)

lesquels ensuite sont soumis à une cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'acrylate d'éthyle ou un dérivé halogéné de crotonate d'éthyle en présence d'un oxydant pour obtenir les composés de formule Ia dans laquelle R_1 représente un radical éthoxycarbonyle et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical un radical d'halogénure d'alkyle.

5. 6. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé de formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des maladies nécessitant une modulation des b-FGF's.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des carcinomes ayant un degré de vascularisation important tels que le carcinomes de poumon, sein, prostate et œsophage, des cancers induisant des métastases tels que le cancer du colon et le cancer de l'estomac, des mélanomes, des gliomes, des lymphomes, et des leucémies.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement de maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, la resténose post angioplastie, des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires de

l'hypertrophie cardiaque, ou des complications vasculaires du diabète comme les rétinopathies diabétiques.

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia).

12. Utilisation d'un composé de formule I selon la revendication 1 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile dans le traitement des maladies nécessitant une modulation des b-FGF's.

128

- R_9 y R_{10} idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical -Alk-$COOR_{12}$ donde R_{12} representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- HetN representa un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprenden al menos un átomo de nitrógeno y eventualmente otro heteroátomo elegido entre el nitrógeno y el oxigeno

o R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo insaturado de 5 a 6 eslabones,

a condición, no obstante, de que cuando R_3 representa un radical alcoxi y R_4 representa un radical -O-Alk-NR_9R_{10} o un radical hidroxi, R_1 no representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi, eventualmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se prefiere un compuesto de fórmula I en la cual

- R_1 un radical hidroxi, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula:
  - $-NR_5R_6$

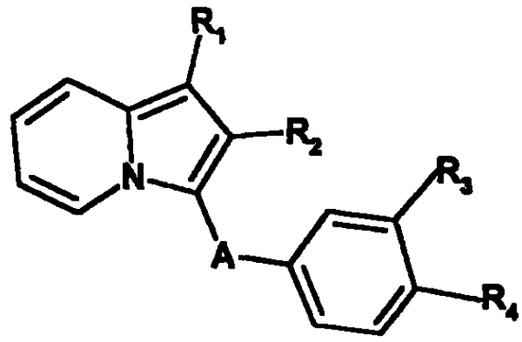
129

- -NH-SO_2-Alk
- -NH-SO_2-Ph
- -NH-CO-Ph
- -N(Alk)-CO-Ph
- -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO_2-Alk
- -O-$(CH_2)_n$-cAlk
- -O-Alk-$COOR_7$
- -O-Alk-O-R_8
- -O-Alk-OH
- -O-Alk-NR_5R_6
- -O-Alk-CN
- -O-$(CH_2)_n$-Ph
- -O-Alk-CO-NR_5R_6
- -CO-NH-$(CH_2)_m$-$COOR_7$
- -CO-NH-Alk

130

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I,



(I)

en la cual

- R_1 representa un radical hidroxi, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula:
  - $-NR_5R_6$
  - $-NH-SO_2-Alk$
  - $-NH-SO_2-Ph$
  - $-NH-CO-Ph$
  - $-N(Alk)-CO-Ph$
  - $-NH-CO-NH-Ph$
  - $-NH-CO-Alk$
  - $-NH-CO_2-Alk$
  - $-O-(CH_2)_n-cAlk$

131

- -O-Alk-$COOR_7$
- -O-Alk-O-R_8
- -O-Alk-OH
- -O-Alk-$C(NH_2)$:NOH
- -O-Alk-NR_5R_6
- -O-Alk-CN
- -O-$(CH_2)_n$-Ph
- -O-Alk-CO-NR_5R_6
- -CO-NH-$(CH_2)_m$-$COOR_7$
- -CO-NH-Alk

en las cuales

- Alk representa un radical alquilo o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono,
- cAlk representa un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- n representa un número entero de 0 a 5,
- m representa un número entero de 1 a 5,
- R_5 y R_6 idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- R_7 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

132

- R_6 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical -CO-Alk,
- Ph representa un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, por uno o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,

- R_2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical de halogenuro de alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que comprende 3 a 5 átomos de halógeno, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,
- A representa un radical -CO-, -SO- o $-SO_2-$,
- R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos

~~102~~

133

de carbono, un radical hidroxi, un radical nitro, un radical hidroxiamino, un radical de fórmula

- -Alk-$COOR_7$
- -NR_5R_6
- -NH-Alk-$COOR_7$
- -NH-COO-Alk
- -$N(R_{11})$-SO_2-Alk-NR_9R_{10}
- -$N(R_{11})$-SO_2-Alk
- -$N(R_{11})$-Alk-NR_5R_6
- -$N(R_{11})$-CO-Alk-NR_9R_{10}
- -$N(R_{11})$-CO-Alk
- -$N(R_{11})$-CO-CF_3
- -NH-Alk-HetN
- -O-Alk-NR_9R_{10}
- -O-Alk-CO-NR_5R_6
- -O-Alk-HetN

en los cuales n, m, Alk, R_5, R_6, y R_7, tienen la significación dada precedentemente para R_1 y

- R_9 y R_{10} idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical -Alk-$COOR_{12}$ donde R_{12} representa un átomo de

hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

- HetN representa un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprenden al menos un átomo de nitrógeno y eventualmente otro heteroátomo elegido entre el nitrógeno y el oxígeno

o R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo insaturado de 5 a 6 eslabones,

a condición, no obstante, de que cuando R_3 representa un radical alcoxi y R_4 representa un radical -O-Alk-NR_9R_{10} o un radical hidroxi, R_1 no representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi, eventualmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de fórmula 1, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual

- R_1 un radical hidroxi, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula:
  - $-NR_5R_6$
  - $-NH-SO_2-Alk$
  - $-NH-SO_2-Ph$
  - $-NH-CO-Ph$

135

- -N(Alk)-CO-Ph
- -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- $-NH-CO_2-Alk$
- $-O-(CH_2)_n-cAlk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- -O-Alk-OH
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- -O-Alk-CN
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- -CO-NH-Alk

en las cuales

- Alk representa un radical alquilo o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono,
- cAlk representa un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- n representa un número entero de 0 a 5,
- m representa un número entero de 1 a 5,
- R_5 y R_6 idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo

340

lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

- R_7 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_8 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical -CO-Alk
- Ph representa un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,

- R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical trifluorometilo, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, por uno o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,
- A representa un radical -CO-, $-SO_2-$,
- R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un

137

radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, un radical nitro, un radical hidroxiamino, un radical de fórmula

- -Alk-$COOR_7$
- -NR_5R_6
- -NH-Alk-$COOR_7$
- -NH-COO-Alk
- -$N(R_{11})$-SO_2-Alk-NR_9R_{10}
- -$N(R_{11})$-SO_2-Alk
- -$N(R_{11})$-Alk-NR_5R_6
- -$N(R_{11})$-CO-Alk-NR_9R_{10}
- -$N(R_{11})$-CO-Alk
- -$N(R_{11})$-CO-CF_3
- -NH-Alk-HetN

en los cuales n, m, Alk, R_5, R_6, y R_7, tienen la significación dada precedentemente para R_1 y

- R_9 y R_{10} idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical -Alk-$COOR_{12}$ donde R_{12} representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

138

- HetN representa un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprenden al menos un átomo de nitrógeno y eventualmente otro heteroátomo elegido entre el nitrógeno y el oxígeno

eventualmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos de fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la cual

- R_1 representa un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical -O-Alk-COOH en la cual Alk representa un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical de fórmula -O-Alk-Ph en la cual Alk representa un radical alquileno de 1 a 5 átomos de carbono y Ph representa un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno o por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o por uno o varios radicales carboxi, un radical de fórmula -NH-CO-Ph, un radical de fórmula $-NH-SO_2-Ph$ o un radical de fórmula -NH-CO-NH-Ph,
- R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- A representa un radical -CO-,

139

- R_3 y R_4 diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,

eventualmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

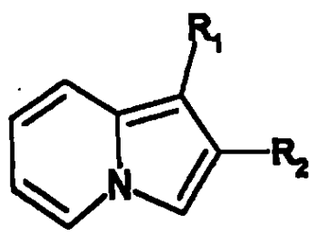
4. Compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre los siguientes compuestos:
   - (4-amino-3-metoxi fenil)(1-metoxi -2-metil indolizin-3-il) metanona
   - ácido 3-(4-amino -3-metoxi benzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxílico
   - ácido 2-{[3-(4-amino -3-metoxibenzoil) 2-metil indolizin-1-il] oxi} acético
   - (4-amino -3-metoxi fenil) {1-[(4-clorobencil) oxi] - 2-metilindolizin-3-il} metanona
   - (4-amino -3-metoxi fenil) {1-[(3-metoxibencil) oxi] - 2-metilindolizin-3-il} metanona
   - ácido 4-({[3- (4-amino - 3-metoxi benzoil) 2-metil indolizin-1-il] oxi} metil) benzoico
   - ácido 3-(4-carboxibenzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxílico

- 3-[(1-metoxi -2-metil indolizin-3-il carbonil] benzoato de metilo
- ácido 4-[(1-metoxi - -2-metil indolizin -3-il) carbonil] benzoico
- ácido 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il) carbonil] benzoico
- ácido 2-amino-5-({1-[(3-metoxibenzoil) amino]-2-metilindolizin-3-il} carbonil) benzoico
- ácido 2-amino-5-({2-metil-1-[(3,4,5-trimetoxibenzoil)amino] indolizin-3-il} carbonil) benzoico
- ácido 2-amino-5-({1-[[(3-metoxifenil) sulfonil] amino}-2-metilindolizin-3-il} carbonil) benzoico

eventualmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

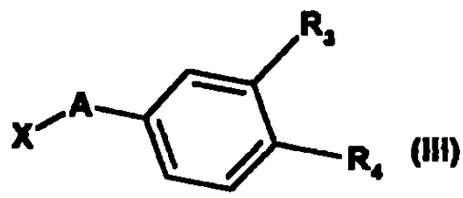
5. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque

A) se condensa un derivado de indolizina de fórmula II,



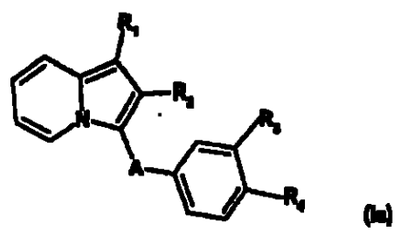
(II)

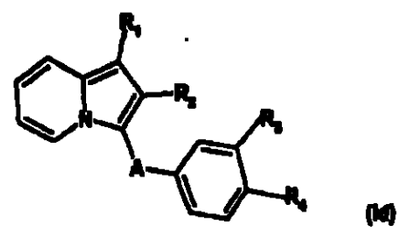
en la cual R_1 y R_2 tienen la significación dada para la fórmula I pero R_2 no representa un átomo de hidrógeno o un radical de halogenuro de alquilo, es condensado con un derivado de fórmula III,



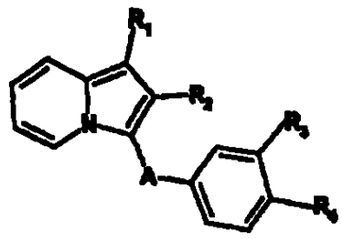
(III)

en la cual X representa un átomo de halógeno y R_3 y R_4, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical nitro, un radical trifluoroacetamido, o un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, para obtener los compuesto de fórmula Ia, Id o Ik,


(Ia)


(Id)

R_3 y/o R_4 = $-NO_2$ R_3 y/o R_4 = $-CO_2$Alquilo

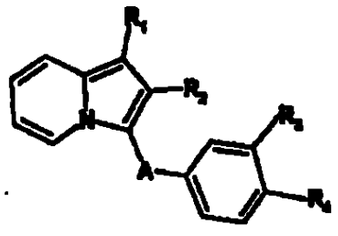


(Ia)

R_3 y/o R_4 = $-NH-COCF_3$

y luego,

a) se someten los compuestos de fórmula Ia a una reducción para obtener los compuestos de fórmula Ib,



(Ib)

R_3 y/o R_4 = $-NH_2$

en la cual R_3 y/o R_4 representan un radical amino, los compuestos de fórmula Ib los cuales luego

- se someten a la acción de un halogenuro de alquilo para obtener los compuestos de fórmula I para las cuales R_4 y/o R_3 representan un radical NR_5R_6 (en el cual R_5 representan un átomo de hidrógeno y R_6 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono) y un

radical -NH-Alk-NR_5R_6 o un radical -NH-Alk-$COOR_7$ (en el cual R_7 no representa un átomo de hidrógeno) a partir del cual se obtienen por una saponificación ulterior los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -NH-Alk-$COOR_7$ en la cual R_7 representa un átomo de hidrógeno,

o

- se someten a una acilación para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -NH-CO-Alk, o un radical -NH-CO-Alk-NR_9R_{10}, los cuales se someten luego a una alquilación para obtener un radical -$N(R_{11})$-CO-Alk o un radical -$N(R_{11})$-CO-(Alk-NR_9 R_{10}, donde R_{11} representa un radical -Alk-$COOR_{12}$ en el cual R_{12} no representa un átomo de hidrógeno, y esos últimos compuestos se someten luego eventualmente a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -$N(R_{11})$-CO-Alk o un radical -$N(R_{11})$-CO-Alk-NR_9R_{10} donde R_{11} representa un radical -Alk-COOH,

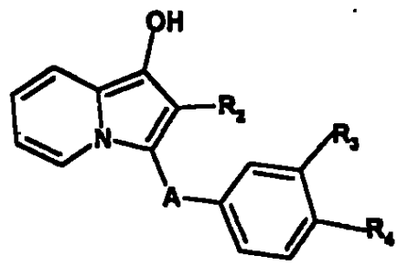
o

- se someten a una sulfonilación, para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3

representan un radical -NH-SO_2-Alk o un radical -NH-SO_2- Alk-NR_9R_{10}, los cuales se someten luego a una alquilación para obtener un radical -N(R_{11})-SO_2-Alk o un radical -N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}, donde R_{11} representa un radical -Alk-$COOR_{12}$ en el cual R_{12} no representa un átomo de hidrógeno, y esos últimos compuestos se someten luego eventualmente a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -N(R_{11})-SO_2-Alk o un radical -N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9 R_{10} donde R_{11} representa un radical -Alk- COOH

b) se someten los compuestos de fórmula Id en la cual R_3 y/o R_4 representan un radical alcoxicarbonilo a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R3 y/o R_4 representa un radical carboxi. o

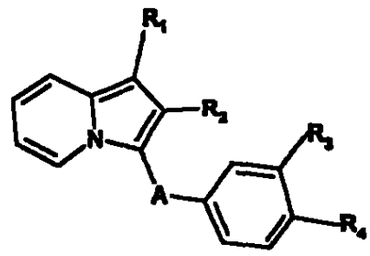
c) cuando R_1 representa un radical benciloxi, los compuestos de fórmula Ia se someten a la acción del ácido trifluoroacético o los compuestos de fórmula Id a una hidrogenación, para obtener los compuestos de fórmula If,



(If)

en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente,

y luego se someten los compuestos de fórmula If a una O-alquilación para obtener los compuestos de fórmula Ig,



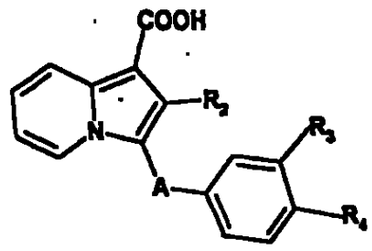
(Ig)

en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente, y R_1 representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical -O-$(CH_2)_n$-cAlk, un radical -O-Alk-$COOR_7$, un radical -O-Alk-NR5R6 un radical -O-(CH2)n-Ph, o un radical -O-Alk-O- R_8 que, cuando R_8 representa un radical -COCH3 puede dar por saponificación ulterior un radical -O-Alk-OH- o un,

radical -O-Alk-CN que por tratamiento con hidroxilamina conduce a un radical -O-Alk-C(NH_2)=NOH,

o

d) cuando R_1 representa un radical alcoxicarbonilo, los compuestos de fórmula Ia se someten a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula Ih,



(Ih)

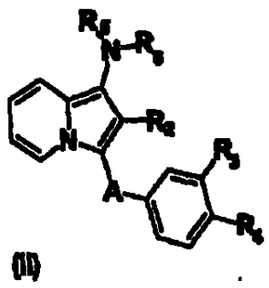
en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente, los que luego se someten a la acción de un derivado de amina para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa un radical -CO-NH-Alk o a la acción de un derivado de aminoácido para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa un radical -CO-NH-$(CH_2)_m$-$COOR_7$

o

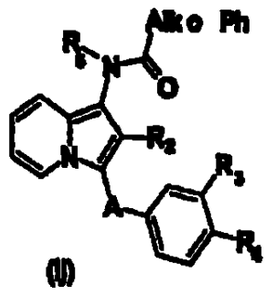
e) cuando R_1 representa un radical -NH-CO_2tButilo, los compuestos de fórmula Ia o Id se someten

147

- o bien a una alquilación seguida de una desprotección y de una eventual segunda alquilación para obtener los compuestos de fórmula Ii,
- o bien a una desprotección seguida de una acilación para obtener los compuestos de fórmula Ij en la cual R_5 representa un átomo de hidrógeno, seguida de una eventual alquilación para obtener los compuestos de fórmula Ij en la cual R_5 representa un radical alquilo



(Ii)



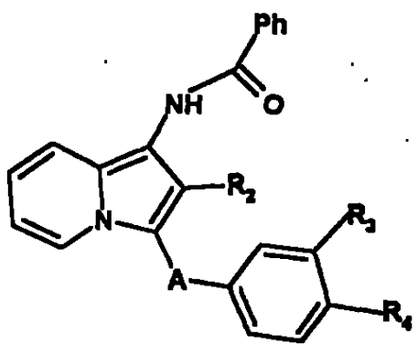
(Ij)

o

f) cuando R_1 representa un radical -NH-CO_2tButilo, los compuestos de fórmula Ik se someten

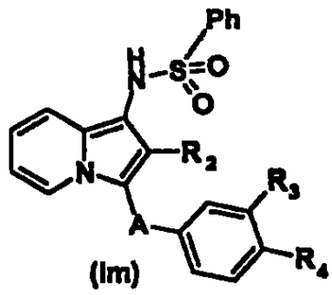
- o bien a una desprotección seguida de una acilación para obtener los compuestos de fórmula Il

148



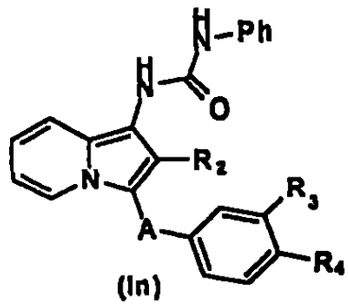
(II)

- o bien a una desprotección seguida de una sulfonilación para obtener los compuestos de fórmula Im



(Im)

- o bien a una desprotección seguida de un tratamiento por medio de un fenilisocianato para obtener los compuestos de fórmula In



(In)

153

149

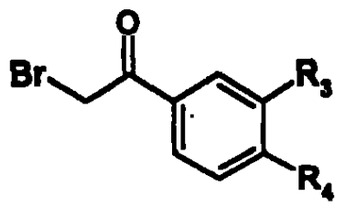
obtener los compuestos de fórmula Ia en la cual R_1 representa un radical etoxicarbonilo y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical un radical de halogenuro de alquilo.

6. Composición farmacéutica **caracterizada** porque contiene como principio activo un compuesto de fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, eventualmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados.
7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de las enfermedades que requieren una modulación de los b-FGF's.
8. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de los carcinomas que tienen un grado de vascularización importantes tales como el carcinoma de pulmón, mama, próstata y esófago, de los cánceres que inducen metástasis tales como el cáncer de colon y el cáncer de estómago, los melanomas, los gliomas, los linfomas y las leucemias.
9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares tales como la ateroesclerosis, la restenosis posterior a una

150

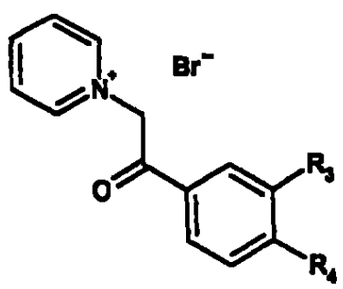
o

B) cuando R_1 representa un grupo electroatractor, R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical de halogenuro de alquilo y A representa un radical -CO-, se hace reaccionar piridina con una bromoacetofenona de fórmula IV,



(IV)

para obtener los compuestos de fórmula V,



(V)

los cuales se someten luego a una cicloadición 1,3-dipolar con acrilato de etilo o un derivado halogenado de crotonato de etilo en presencia de un oxidante para

angioplastia, las enfermedades relacionadas con las complicaciones que surgen luego de la implantación de prótesis endovasculares y/o de cirugía de puentes aortocoronarios o de otros injertos vasculares, de la hipertrofia cardíaca, o de las complicaciones vasculares de la diabetes como las retinopatías diabéticas.

10. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque es útil en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide o las IBD.

11. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque es útil en el tratamiento de las acondroplasias (ACH), de las hipocondroplasias (HCH) y de las TD (displasias tanatofóricas).

12. Utilización de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de una composición farmacéutica caracterizada porque es útil en el tratamiento de las enfermedades que requieren una modulación de los b-FGF's.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

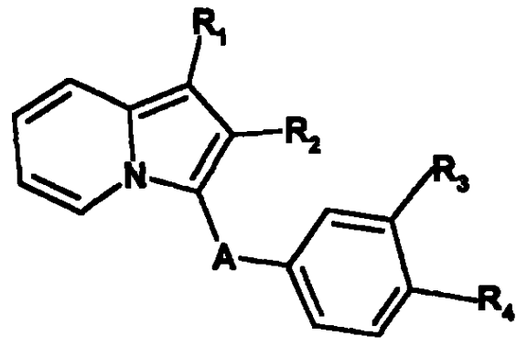
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

153

NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA 1,2,3 SUSTITUIDA, INHIBIDORES DE LOS FGFS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de fórmula I:



(I)

en la cual:

• R_1 representa -OH, alcoxi(C_1-C_3), carboxi, alcoxicarbonilo(C_2-C_6), -NR_5R_6, -NH-SO_2-Alk, -NH-SO_2-Ph, -NH-CO-Ph, -N(Alk)-CO-Ph, -NH-CO-NH-Ph, -NH-CO-Alk, -NH-CO_2-Alk, -O-$(CH_2)_n$-cAlk, -O-Alk-$COOR_7$, -O-Alk-O-R_8, -O-Alk-OH, -O-Alk-

$C(NH_2)$: NOH, -O-Alk-NR_5R_6, -O-Alk-CN, -O-$(CH_2)_n$-Ph, -O-Alk-CO-NR_5R_6, -CO-NH-$(CH_2)_n$-$COOR_7$, -CO-NH-Alk

- R_2 representa H, alquilo(C_1-C_5), halogenuro de alquilo(C_1-C_5), cicloalquilo(C_3-C_6) o fenilo eventualmente substituido,
- A representa -CO-, -SO- o -SO_2-,
- R_3 y R_4 idénticos o diferentes, representan cada uno, H, alcoxi(C_1-C_5), amino, carboxi, alcoxicarbonilo(C_2-C_6), -OH, nitro, hidroxiamino, -Alk-$COOR_7$, -NR_5R_6, -NH-Alk-$COOR_7$, -NH-COO-Alk, -$N(R_{11})SO_2$-Alk-NR_9R_{10}, $N(R_{11})$-SO_2-Alk, -$N(R_{11})$-Alk-NR_5R_6, -N-(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}, -$N(R_{11})$-CO-Alk, -$N(R_{11})$-CO-CF3, -NH-Alk-HetN, -O-Alk-NR_9R_{10}, -O-Alk-CO- NR_5R_6, -O-Alk-HetN, o R_3 y R_4, forman juntos un heterociclo insaturado de 5 a 6 eslabones, eventualmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

155

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de indolizina 1,2,3 substituida, que son inhibidores de los FGFs (basic Fibroblast Growth factor), su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

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

Se conocen algunos derivados de naftiridina diaminas y de las ureas correspondientes, que son inhibidores selectivos de FGF-1 (Batley B. et al., *Life Sci nces*, (1998), vol 62 n°2, pp143-150 ; Thompson A. et al., *J. Med. Chem.*, (2000), vol 43, pp4200-4211).

Se describen algunos derivados de indolizina en las solicitudes de patente y en las patentes US 4 378 362, FR 2 341 578, GB 2 064 536, EP 0 097 636, EP 302 792, EP 0 382 628, y EP 0 235 111. Esos compuestos son útiles en el tratamiento de la angina de pecho y de la arritmia. Se describen propiedades inhibidoras de la translocación cálcica para algunos de esos compuestos.

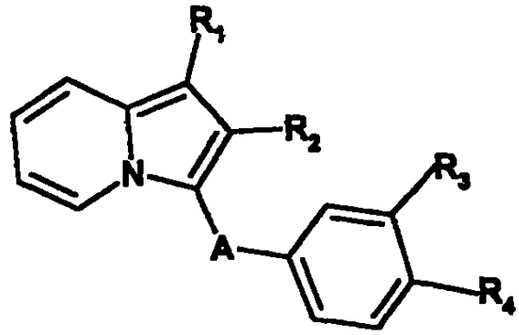
La solicitud de patente EP 0 022 762 describe también algunos derivados de indolizina que poseen una actividad inhibidora de la xantina oxidasa y de la adenosina

156

desaminasa, así como también una actividad uricosúrica. Esos compuestos pueden utilizarse en el tratamiento de los desórdenes fisiológicos como consecuencia de un exceso de ácido úrico, de perturbaciones del sistema inmunitario y como agentes parasitarios.

Ahora se ha descubierto que algunos compuestos, derivados de indolizina, son poderosos antagonistas del enlace de los FGFs con sus receptores.

Por lo tanto, la presente invención tiene por objeto nuevos derivados de indolizina de fórmula (I),



(I)

en la cual

- R_1 representa un radical hidroxi, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula:
  - $-NR_5R_6$
  - $-NH-SO_2-Alk$

157

- $-NH-SO_2-Ph$
- $-NH-CO-Ph$
- $-N(Alk)-CO-Ph$
- $-NH-CO-NH-Ph$
- $-NH-CO-Alk$
- $-NH-CO_2-Alk$
- $-O-(CH_2)_n-cAlk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- $-O-Alk-OH$
- $-O-Alk-C(NH_2):NOH$
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- $-O-Alk-CN$
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- $-CO-NH-Alk$

en las cuales

- Alk representa un radical alquilo o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono,
- cAlk representa un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- n representa un número entero de 0 a 5,

158

- m representa un número entero de 1 a 5,
- R_5 y R_6 idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- R_7 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_8 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical -CO-Alk,
- Ph representa un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, por uno o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,

- R_2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical de halogenuro de alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que comprende 3 a 5 átomos de halógeno, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un o varios radicales carboxi o por uno o

159

varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,

- A representa un radical -CO-, -SO- o $-SO_2-$,
- R3 y R_4 idénticos o diferentes representan cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, un radical hidroxi, un radical nitro, un radical hidroxiamino, un radical de fórmula
  - $-Alk-COOR_7$
  - $-NR_5R_6$
  - $-NH-Alk-COOR_7$
  - $-NH-COO-Alk$
  - $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$
  - $-N(R_{11})-SO_2-Alk$
  - $-N(R_{11})-Alk-NR_5R_6$
  - $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$
  - $-N(R_{11})-CO-Alk$
  - $-N(R_{11})-CO-CF_3$
  - -NH-Alk-HetN
  - $-O-Alk-NR_9R_{10}$
  - $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
  - -O-Alk-HetN

en los cuales n, m, Alk, R_5, R_6, y R_7, tienen la significación dada precedentemente para R_1 y

- R_9 y R_{10} idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical -Alk-$COOR_{12}$ donde R_{12} representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- HetN representa un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprenden al menos un átomo de nitrógeno y eventualmente otro heteroátomo elegido entre el nitrógeno y el oxígeno

o R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo insaturado de 5 a 6 eslabones,

a condición, no obstante, de que cuando R_3 representa un radical alcoxi y R_4 representa un radical -O-Alk-NR_9R_{10} o un radical hidroxi, R_1 no representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi, eventualmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se prefiere un compuesto de fórmula I en la cual

- R_1 un radical hidroxi, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula:
  - $-NR_5R_6$

161

- $-NH-SO_2-Alk$
- $-NH-SO_2-Ph$
- $-NH-CO-Ph$
- $-N(Alk)-CO-Ph$
- $-NH-CO-NH-Ph$
- $-NH-CO-Alk$
- $-NH-CO_2-Alk$
- $-O-(CH_2)_n-cAlk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- $-O-Alk-OH$
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- $-O-Alk-CN$
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- $-CO-NH-Alk$

en las cuales

- Alk representa un radical alquilo o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono,
- cAlk representa un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- n representa un número entero de 0 a 5,

162

- m representa un número entero de 1 a 5,
- R_5 y R_6 idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- R_7 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_8 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical -CO-Alk
- Ph representa un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,

- R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical trifluorometilo, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, por uno o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,
- A representa un radical -CO-, $-SO_2-$,

- R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, un radical nitro, un radical hidroxiamino, un radical de fórmula
  - -Alk-$COOR_7$
  - -NR_5R_6
  - -NH-Alk-$COOR_7$
  - -NH-COO-Alk
  - -$N(R_{11})$-SO_2-Alk-NR_9R_{10}
  - -$N(R_{11})$-SO_2-Alk
  - -$N(R_{11})$-Alk-NR_5R_6
  - -$N(R_{11})$-CO-Alk-NR_9R_{10}
  - -$N(R_{11})$-CO-Alk
  - -$N(R_{11})$-CO-CF_3
  - -NH-Alk-HetN

  en los cuales n, m, Alk, R_5, R_6, y R_7, tienen la significación dada precedentemente para R_1 y
  - R_9 y R_{10} idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
  - R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical -Alk-$COOR_{12}$ donde R_{12} representa un átomo de

164

hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

- HetN representa un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprenden al menos un átomo de nitrógeno y eventualmente otro heteroátomo elegido entre el nitrógeno y el oxígeno

eventualmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se prefiere en particular un compuesto de fórmula I en la cual

- R_1 representa un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical -O-Alk-COOH en la cual Alk representa un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical de fórmula -O-Alk-Ph en la cual Alk representa un radical alquileno de 1 a 5 átomos de carbono y Ph representa un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno o por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o por uno o varios radicales carboxi, un radical de fórmula -NH-CO-Ph, un radical de fórmula -NH-SO_2-Ph o un radical de fórmula -NH-CO-NH-Ph,

165

- R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- A representa un radical -CO-,
- R_3 y R_4 diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbon , un radical amino, un radical carboxi un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,

eventualmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de la invención los compuestos particularmente preferidos son los siguientes:

- (4-amino-3- metoxi fenil) (1-metoxi - 2-metil indolizin-3-il) metanona
- ácido 3-(4-amino -3-metoxi benzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxilico
- ácido 2-{[3-(4-amino -3-metoxibenzoil) 2-metil indolizin-1-il] oxi} acético
- (4-amino -3-metoxi fenil) {1-[(4-clorobencil) oxi] - 2-metilindolizin-3-il} metanona
- (4-amino -3-metoxi fenil) {1-[(3-metoxibencil) oxi] - 2-metilindolizin-3-il} metanona
- ácido 4-({[3- (4-amino - 4 3-metoxi benzoil) 2-metil indolizin-1-il] oxi} metil) benzoico

166

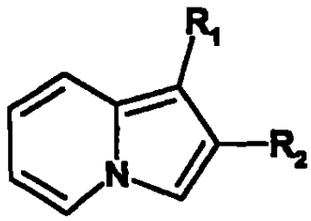
- ácido 3-(4-carboxibenzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxílico
- 3-[(1-metoxi -2-metil indolizin-3-il carbonil] benzoato de metilo
- 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il] sulfonil] anilina
- ácido 4-[(1-metoxi - -2-metil -3- indolizin -3-il) carbonil] benzoico
- ácido 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il) carbonil] benzoico
- ácido 2-amino-5-({1-[(3-metoxibenzoil) amino]-2-metilindolizin-3-il} carbonil) benzoico
- ácido 2-amino-5-({2-metil-1-[(3,4,5-trimetoxibenzoil)amino] indolizin-3-il} carbonil) benzoico
- ácido 2-amino-5-({1-{[(3-metoxifenil) sulfonil] amino}-2-metilindolizin-3-il} carbonil) benzoico

eventualmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

A) se condensa un derivado de indolizina de fórmula II,

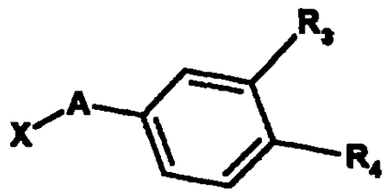
167



(II)

en la cual R_1 y R_2 tienen la significación dada para la fórmula I pero R_2 no representa un átomo de hidrógeno o un radical de halogenuro de alquilo,

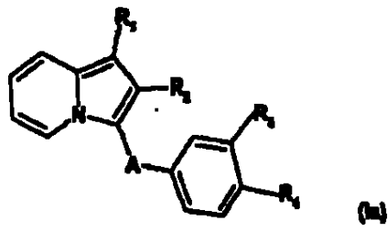
con un derivado de fórmula III,



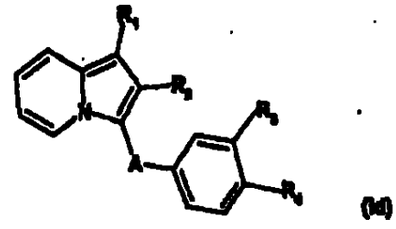
(III)

en la cual X representa un átomo de halógeno y R_3 y R_4, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical nitro, un radical trifluoroacetamido, o un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, pra obtener los compuesto de fórmula Ia, Id o Ik,

168



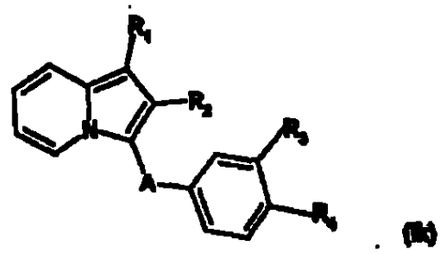
(Ia)



(Id)

R_3 y/o R_4 = $-NO_2$

R_3 y/o R_4 = $-CO_2$Alquilo



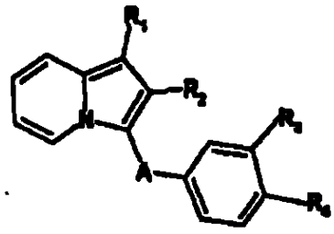
(Ib)

R_3 y/o R_4 = $-NH-COCF_3$

y luego,

a) se someten los compuestos de fórmula Ia a una reducción para obtener los compuestos de fórmula Ib,

169



(Ib)

R_3 y/o R_4 = $-NH_2$

en la cual R_3 y/o R_4 representan un radical amino, los cuales luego compuestos de fórmula Ib

- se someten a la acción de un cloruro halogenuro de alquilo para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical $-NR_5R_6$ (en el cual R_5 representa un átomo de hidrógeno y R_6 idénticos o diferentes representan, cada uno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono) un radical -NH-Alk-NR_5R_6 o un radical -NH-Alk-$COOR_7$ (en el cual R_7 no representa un átomo de hidrógeno) a partir del cual se obtienen por una saponificación ulterior los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -NH-Alk-$COOR_7$ en la cual R_7 representa un átomo de hidrógeno,

o

- se someten a una acilación para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un

radical -NH-CO-Alk, o un radical -NH-CO-Alk-NR_9R_{10}, los cuales se someten luego a una alquilación para obtener un radical -$N(R_{11})$-CO-Alk o un radical -$N(R_{11})$-CO-(Alk-NR_9R_{10}, donde R_{11} representa un radical -Alk-$COOR_{12}$ en el cual R_{12} no representa un átomo de hidrógeno, y esos últimos compuestos se someten luego eventualmente a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -$N(R_{11})$-CO-Alk o un radical -$N(R_{11})$-CO-Alk-NR_9R_{10} donde R_{11} representa un radical -Alk-COOH,

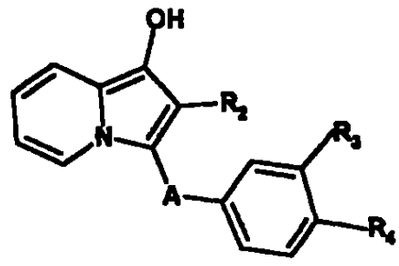
o

- se someten a una sulfonilación, para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -NH-SO_2-Alk o un radical -NH-SO_2-Alk-NR_9R_{10}, los cuales se someten luego a una alquilación para obtener un radical -$N(R_{11})$-SO_2-Alk o un radical -$N(R_{11})$-SO_2-Alk-NR_9R_{10}, donde R_{11} representa un radical -Alk-$COOR_{12}$ en el cual R_{12} no representa un átomo de hidrógeno, y esos últimos compuestos se someten luego eventualmente a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -$N(R_{11})$-SO_2-Alk o un radical -$N(R_{11})$-SO_2-Alk-NR_9R_{10} donde R_{11} representa un radical -Alk-COOH

171

b) se someten los compuestos de fórmula Id en la cual R_3 y/o R_4 representan un radical alcoxicarbonilo a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R3 y/o R_4 representa un radical carboxi, o

c) que se someten, cuando R_1 representa un radical benciloxi alcoxicarbonilo, los compuestos de fórmula Ia a la acción del ácido trifluoroacético o los compuestos de fórmula Id a una hidrogenación, para obtener los compuestos de fórmula If ,

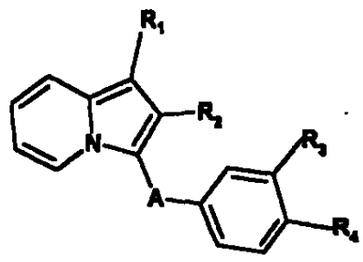


(If)

en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente,

y luego se someten los compuestos de fórmula If a una O-alquilación para obtener los compuestos de fórmula Ig,

172



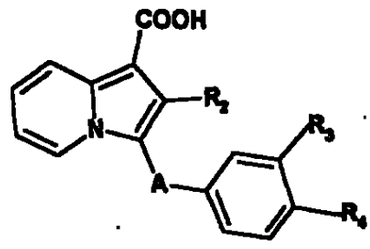
(Ig)

en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente, y R_1 representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical $-O-(CH_2)_n-cAlk$, un radical $-O-Alk-COOR_7$, un radical $-O-Alk-NR_5R_6$ un radical $-O-(CH_2\,Alk)_n-Ph$, un radical $-O-Alk-O-R_8$, que cuando R_8 representa un radical $-COCH_3$ puede dar por saponificación ulterior un radical -O-Alk-OH- o un radical -O-Alk-CN que por tratamiento con hidroxilamina conduce a un radical $-O-Alk-C(NH_2)=NOH$,

o

d) que se someten, cuando R_1 representa un radical alcoxicarbonilo, los compuestos de fórmula Ia a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula Ih ,

173



(Ih)

en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente, los que luego se someten a la acción de un derivado de amina para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa un radical -CO-NH-Alk o a la acción de un derivado de aminoácido para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa un radical $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$

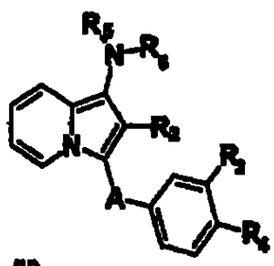
o

e) que se someten, cuando R_1 representa un radical -NH-CO_2tButilo, los compuestos de fórmula Ia o Id

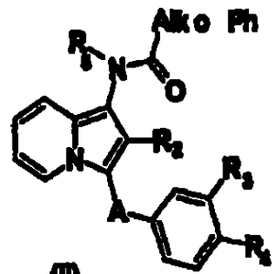
- o bien a una alquilación seguida de una desprotección y de una eventual segunda alquilación para obtener los compuestos de fórmula Ii,
- o bien a una desprotección seguida de una acilación para obtener los compuestos de fórmula Ij en la cual R_3 representa un átomo de hidrógeno, seguida de una eventual

174

alquilación para obtener los compuestos de fórmula Ij en la cual R_5 representa un radical alquilo



(II)

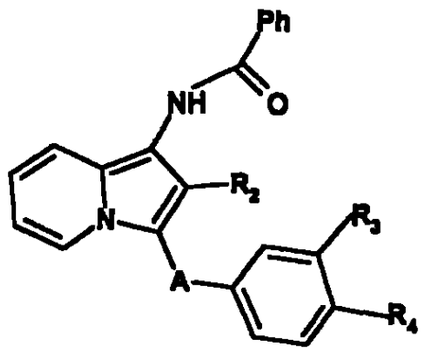


(III)

o

f) que se somete, cuando R_1 representa un radical -NH-CO_2tButilo, los compuestos de fórmula Ik

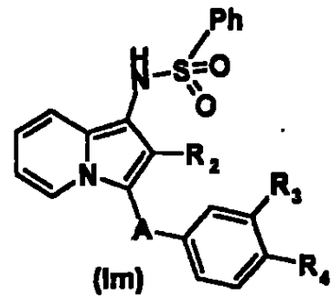
- o bien a una desprotección seguida de una acilación para obtener los compuestos de fórmula Il



(II)

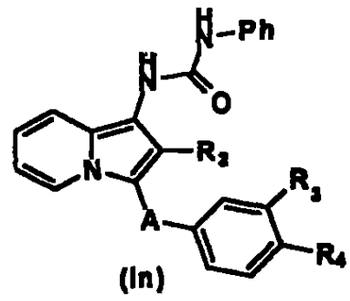
- o bien a una desprotección seguida de una sulfonilación para obtener los compuestos de fórmula Im

175



(Im)

- o bien a una desprotección seguida de un tratamiento por medio de un fenilisocianato para obtener los compuestos de fórmula In

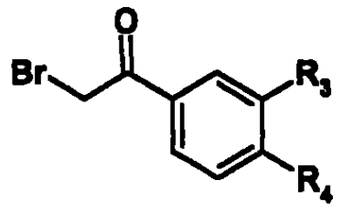


(In)

ó

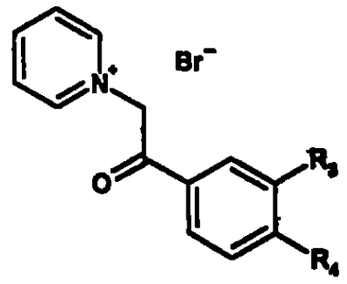
B) cuando R_1 representa un grupo electroatractor, R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical de halogenuro de alquilo y A representa un radical -CO-, y se hace reaccionar piridina con una bromoacetofenona de fórmula IV,

176



(IV)

para obtener los compuestos de fórmula V,



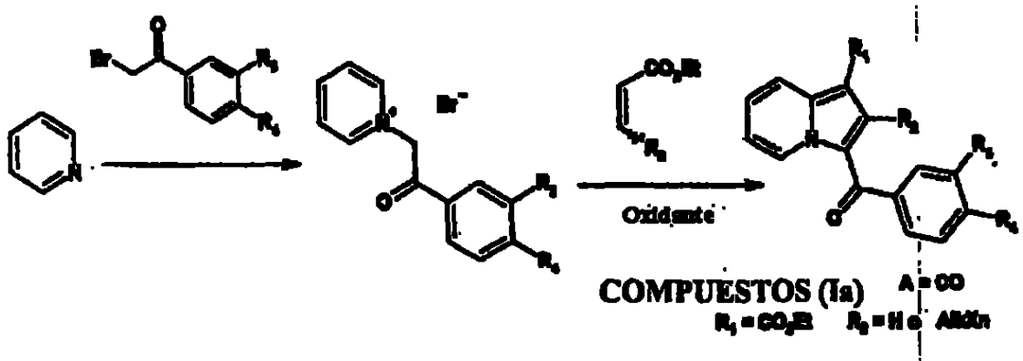
(V)

los cuales se someten luego a una cicloadición 1,3-dipolar con acrilato de etilo o un derivado halogéné de crotonate de etilo en presencia de un oxidante para obtener los compuestos de fórmula Ia en la cual R_1 representa un radical etoxicarbonilo y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical un radical de halogenuro de alquilo.

Las figuras 1 y 2 dan el esquema de síntesis de los productos Ia a Ig y Ik.

177

Los compuestos de fórmula Ia en los cuales R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical de halogenuro de alquilo, A representa un radical -CO- y R_1 es un grupo electroatractor tal como alcoxicarbonilo se preparan de acuerdo con métodos conocidos de cicloadición [*J. Heterocyclic Chem.*, (2001), **38**, 853-857].



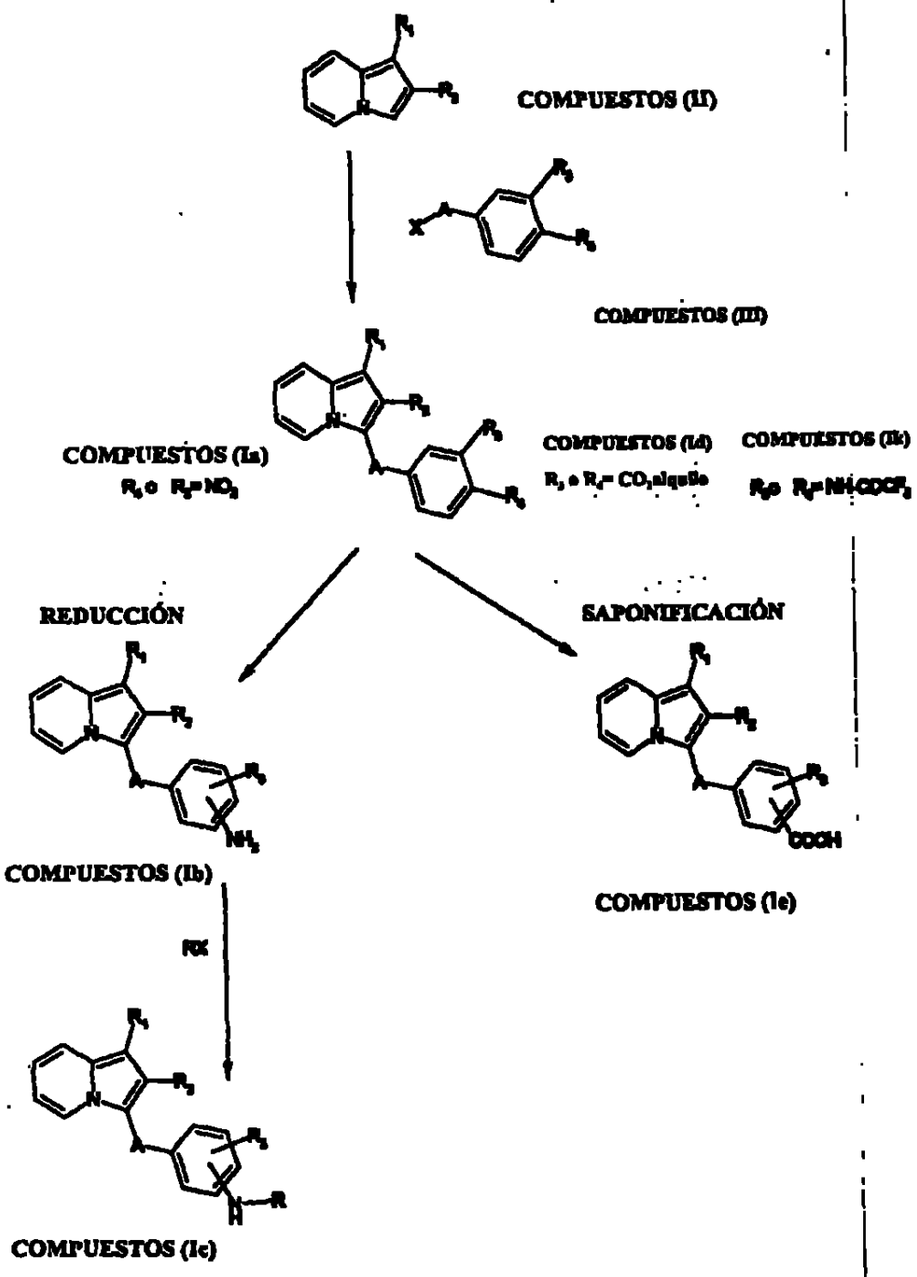
COMPUESTOS (Ia) A = CO
R_1 = CO_2R R_2 = H o Alkh

La cuaternización de la piridina por una bromoacetofenona convenientemente substituida conduce a piridinio. La cicloadición 1,3-dipolar de este último se realiza en presencia de un oxidante tal como el tetrapiridinocobalto (II) dicromato en un solvente polar tal como la dimetilformamida.

178

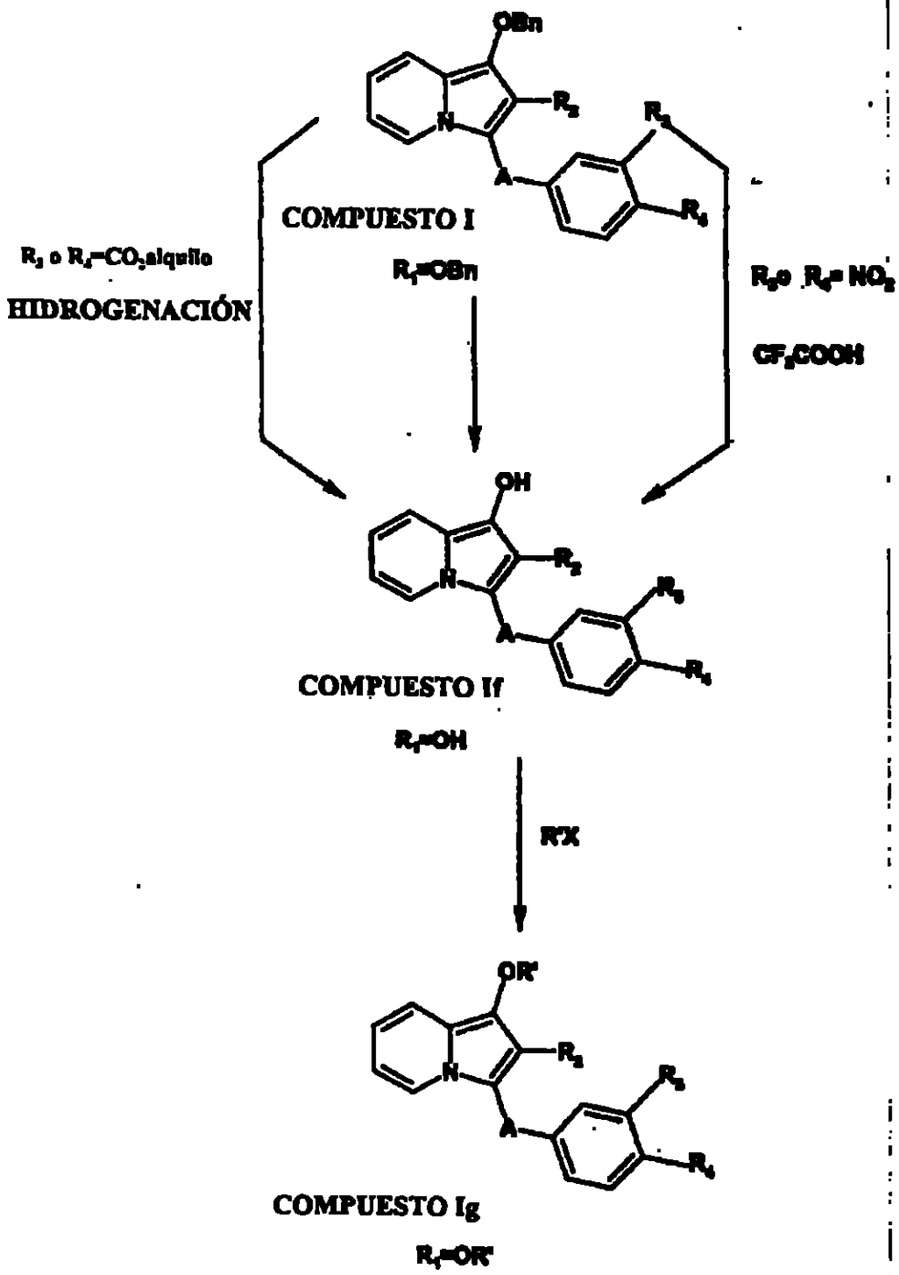
FIGURA 1

ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS



A9

FIGURA 2


OBn
COMPUESTO I
R1=OBn
R3 o R4=CO2alquilo
HIDROGENACIÓN
R3o R4= NO2
CF3COOH
OH
COMPUESTO If
R1=OH
R'X
OR'
COMPUESTO Ig
R1=OR'

180

Los compuestos conformes a la invención, cuando R_3 y/o R_4 representan un radical nitro, se preparan por medio de métodos conocidos de benzoilación (*Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, (1983), 18 (4), pp339-346) a partir de un derivado de indolizina de fórmula II, y un derivado de cloruro de nitrobenzoilo o un derivado de cloruro de nitrobenceno sulfonilo, compuestos que corresponden a un compuesto de fórmula III. Se obtienen así los compuestos de fórmula Ia.

A partir de los compuestos de la fórmula Ia por reducción de la función nitro, se obtienen los compuestos de la fórmula Ib, en la cual R_4 representa un radical amino. Sometiendo los compuestos de fórmula Ib a la acción de un cloruro de alquilo, se obtienen los compuestos de fórmula Ic para los cuales R_3 y/o R_4 representa un radical $-NR_5R_6$ (en el cual R_5 representa un átomo de hidrogeno y R_4 tiene las mismas significaciones dadas anteriormente) un radical -NH-Alk-NR_5R_6 o un radical -NH-Alk-$COOR_7$ en el cual R_7 no representa un átomo de hidrógeno. A partir de esos últimos compuestos, se los somete a una saponificación ulterior, se obtienen los compuestos para los cuales R_7 representa un átomo de hidrógeno.

Por acilación de los compuestos de fórmula Ib se obtienen los compuestos de fórmula I para los cuales R_3 y/o

181

R_4 representa un radical -NH-CO-Alk, o un radical -NH-CO-Alk-N R_9R_{10}.

Sometiendo los compuestos para los cuales R_3 y/o R_4 representa un radical -NH-CO-Alk, o un radical -NH-CO-Alk-NR_9R_{10} a una alquilación con un derivado que contiene un resto alcoxicarbonilo, luego a una saponificación, se obtienen compuestos para los cuales R_3 y/o R_4 representa un radical -N(R_{11})-CO-Alk, o un radical -N(R_{11})-CO-Alk, o un radical -N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10} donde R_{11} representa un radical -Alk-$COOR_{12}$ donde R_{12} no representa un átomo de hidrógeno. Sometiendo estos últimos productos a una saponificación, se obtienen compuestos para los cuales R_3 y/o R_4 representa un radical -N(R_{11})-CO-Alk, o un radical -N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10} donde R_{11} representa un radical -Alk-COOH.

Por sulfonilación de los compuestos de fórmula Ib se obtienen los compuestos de fórmula Ic para los cuales R_3 y/o R_4 representa un radical -NH-SO_2-Alk o un radical -NH-SO_2-Alk-NR_9R_{10}.

Sometiendo esos compuestos para los cuales R_3 y/o R_4 representa un radical -NH-SO_2-Alk o un radical -NH-SO_2-Alk-NR_9R_{10} a una alquilación con un derivado que contiene un resto alcoxicarbonilo se obtienen los compuestos de fórmula I para los cuales R_3 y/o R_4 representa un radical -N(R_{11})-SO_2-Alk, o un radical -N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10} donde R_{11} representa

182

un radical -Alk-$COOH_{12}$ donde R_{12} no representa un átomo de hidrógeno. Sometiendo esos últimos productos a una saponificación, se obtienen compuestos para los cuales R_3 y/o R_4 representa un radical -$N(R_{11})$-SO_2-Alk, o un radical -$N(R_{11})$-SO_2-Alk-NR_9R_{10} donde R_{11} representa un radical -Alk-COOH.

Haciendo reaccionar un derivado de indolizina de fórmula II con un derivado de cloruro de alcoxicarbonilbenzoilo de fórmula III, se obtienen los compuestos de fórmula Id en la cual R_3 y/o R_4 representa un radical alcoxicarbonil . Sometiendo esos últimos compuestos a una saponificación se obtienen los compuestos de fórmula Ie en la cual R_3 y/o R_4 representa un radical carboxi.

Haciendo reaccionar un derivado de indolizina de fórmula II con un derivado de cloruro de trifluoroacetamido benzoilo de fórmula III, se obtienen los compuestos de fórmula **Ik** en la cual R_3 y/o R_4 representa un radical trifluoroacetamida. Sometiendo estos últimos compuest s a una hidrólisis básica se obtienen los compuestos de fórmula **Ik** en la cual R_3 y/o R_4 representa un radical carboxi y/o amino.

Tal como se ha representado en la figura 2, a partir de los compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa un radical benciloxi y R_3 o R_4 representan un radical

183

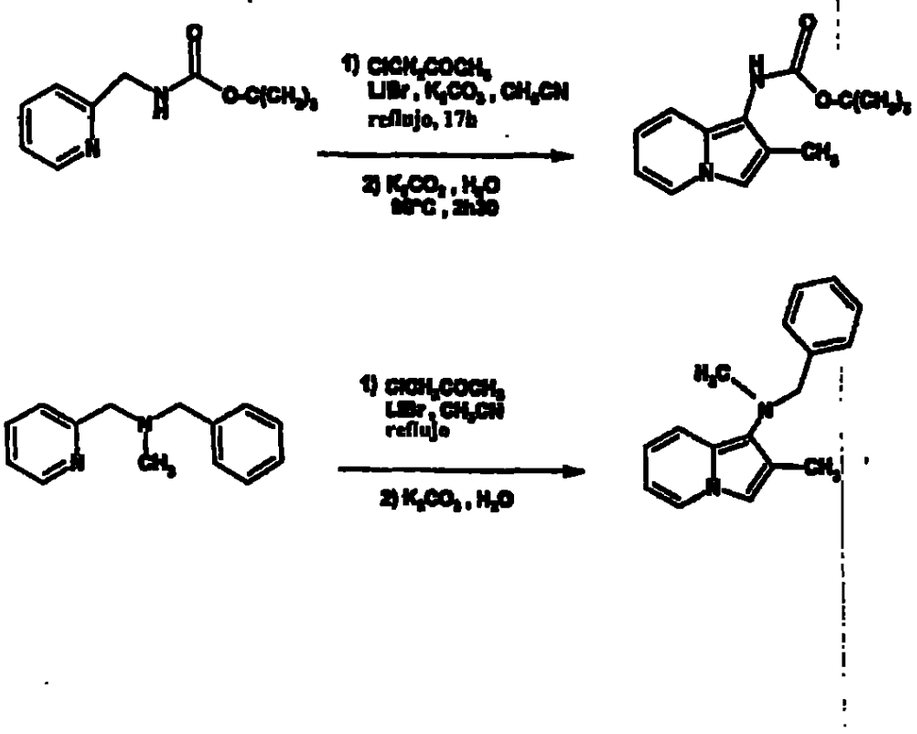
alcoxicarbonilo, se pueden obtener los compuestos de fórmula If, sometiendo esos compuestos a una hidrogenación. Cuando R_3 o R_4 representan un radical nitro, los compuestos de la fórmula If se obtienen por acción del ácido tricloracético.

Sometiendo los compuestos de fórmula If a una O-alquilación, se obtienen los compuestos de fórmula Ig en la cual R_1 representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical $-O-(CH_2)_n-cAlk$, un radical $-O-Alk-COOR_7$, un radical $-O-Alk-NR_5R_6$, un radical $-O-(CH_2)_n-Ph$, un radical $-O-Alk-O-R_8$ - que cuando R_8 representa un radical $-COCH_3$ puede dar por saponificación el radical -O-Alk-OH-, un radical -O-Alk-CN que puede conducir al radical $-O-Alk-C(NH_2):NOH$ por tratamiento con hidroxilamina.

Para obtener los compuestos de fórmula Ih en la cual R_1 es un radical carboxi y A es un radical -CO- o un radical $-SO_2$ se someten los compuestos de fórmula Ia en la cual R_1 es un radical alcoxicarbonilo a una saponificación. Los derivados del ácido indolizin-1-il carboxílico de fórmula Ih así obtenidos, pueden luego ser sometidos a la acción de una amina para preparar los compuestos de fórmula Ia en la cual R_1 representa un radical -CO-NH-Alk, o a la acción de un derivado de aminoácido para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa un radical $-CO-NH-(CH_2)_x-COOR_7$.

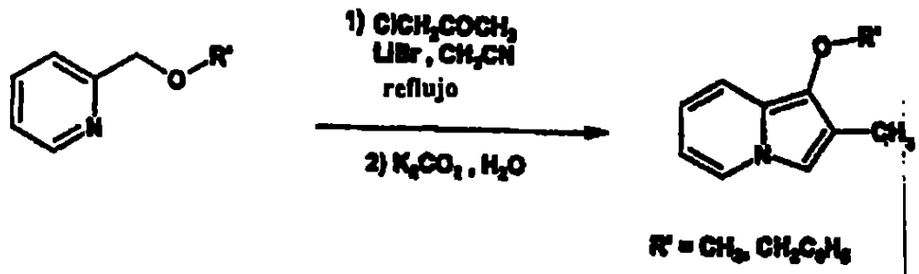
184

Los compuestos de fórmula II, cuando R_1 representa un radical -NH-COOtButilo o un radical $-N(CH_3)CH_2C_6H_5$ se preparan de acuerdo con los esquemas de síntesis siguiente utilizando la reacción de Tschitschibabin (*Synthesis*, (1975), p209) para preparar las indolizinas.



Los compuestos de fórmula II, cuando R_1 representa un radical $-OCH_3$ o un radical $-OCH_2C_6H_5$ se preparan también utilizando la reacción de Tschitschibabin de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis:

185



Los compuestos de fórmula I son poderosos antagonistas de FGF1 y 2. Sus capacidades para inhibir a la vez la formación de nuevos vasos a partir de células endoteliales diferenciadas y para bloquear la diferenciación de células de médula ósea humana adulta CD34+ CD133+ en células endoteliales, ha sido demostrada *in vitro*. Por otra parte, su capacidad para inhibir la angiogénesis patológica ha sido demontrada *in vivo*. Por otra parte, se ha demostrado que los compuestos de fórmula I sont poderosos antagonistas del receptor FGFR1.

En general, los FGFs están implicados de forma importante por medio de secreciones autocrinas, paracrinas o juxtacrinas en los fenómenos de desregulación de la estimulación del crecimiento de las células cancerosas. Por otra parte, los FGFs que afectan la angiogénesis tumoral que desempeña un papel preponderante simultáneamente sobre el

186

crecimiento del tumor, pero también sobre los fenómenos de metástasis.

La angiogénesis es un proceso de generación de nuevos vasos capilares a partir de vasos preexistentes o por movilización y diferenciación de células de la médula ósea. Por lo tanto, se ha observado en los procesos de neovascularización de tumores, simultáneamente una proliferación incontrolada de las células endoteliales y una movilización de angioblastos a partir de la médula ósea. Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que varios factores de crecimiento estimulan la proliferación endotelial, y en especial el FGF1 o a-FGF y el FGF2 o b-FGF. Esos dos factores inducen la proliferación, la migración y la producción de proteasas por las células endoteliales en cultivo y la neovascularización *in vivo*. Los a-FGF y b-FGF interactúan con las células endoteliales por medio de dos clases de receptores, los receptores de alta afinidad de actividad tirosina kinasa (FGFRs) y los receptores de baja afinidad de tipo proteoglicano de heparansulfato (HSPGs) situado en la superficie de las células y en las matrices extracelulares. Mientras que el papel paracrino de esos dos factores sobre las células endoteliales se ha descripto ampliamente, los a-FGF y b-FGF podrían también intervenir en esas células a través de un proceso autocrino. Por lo tanto,

187

los a-FGF y b-FGF y sus receptores representan objetivos muy pertinentes para las terapias que apuntan a inhibir los procesos de angiogénesis (Keshet E, Ben-Sasson SA.,. *J. Clin. Invest*, (1999), vol 501, pp104-1497; Presta M, Rusnati M, Dell'Era P, Tanghetti E, Urbinati C, Giuliani R et al, *New York: Plenum Publishers*, (2000), pp7-34, Billottet C, Janji B, Thiery J.P., Jouanneau J, Oncogene, (2002) vol 21, pp8128-8139).

Por otra parte, estudios sistemáticos que tienen como objetivo determinar la expresión debida a los a-FGF y b-FGF y de sus receptores (FGFR) sobre diferentes tipos de células tumorales, ponen de manifiesto que una respuesta celular a esos dos factoresF es funcional en una gran mayoría de líneas tumorales humanas estudiadas. Esos resultados fundamentan la hipótesis de que un antagonista de los a-FGF y b-FGF podría también inhibir la proliferación de las células tumorales (Chandler LA, Sosnowski BA, Greenlees L, Aukerman SL, Baird A, Pierce GF., *Int.J.Cancer*, (1999), vol 58, pp81-451).

Los a-FGF y b-FGF desempeñan un papel importante en el crecimiento y en el mantenimiento de las células de la próstata. Se ha demostrado simultáneamente en modelos animales y en el hombre, que una alteración de la respuesta celular a esos factores desempeña un papel primordial en la

188

progresión del cáncer de próstata. En efecto, en esas patologías se registra simultáneamente un aumento de la producción de los a-FGF y b-FGF por los fibroblastos y las células endoteliales presentes al nivel del tumor y un aumento de la expressión de los receptores FGFRs sobre las células tumorales. De esta forma, se opera una estimulación paracrina de las células cancerosas de la próstata, y ese proceso sería un componente mayor de esta patología. Un compuesto que posee una actividad antagonista de los receptores FGFRs tal como los compuestos de la presente invención, puede representar una terapia de elección en esas patologías (Giri D, Ropiquet F., *Clin.Cancer Res.*, (1999), vol 71, pp5-1063 ; Doll JA, Reiher FK, Crawford SE, Pins MR, Campbell SC, Bouck NP., *Prostate*, (2001), vol 305, pp 49-293).

Numerosos trabajos muestran la presencia de a-FGF y b-FGF y de sus receptores FGFRs simultáneamente en líneas tumorales humanas de mama (en especial MCF7) y en biopsias de tumores. Esos factores serían responsables en esta patología de la aparición de un fenotipo muy agresivo y que induce una fuerte metástasis. Por lo tanto un compuesto que posee una actividad antagonista de los receptores FGFRs, tal como los compuestos de fórmula I, puede representar una terapia de elección en esas patologías (Vercoutter-Edouart

189

A-S, Czeszak X, Crépin M, Lemoine J, Boilly B, Le Bourhis X et al., *Exp.Cell Res.*, (2001), vol 262, pp59-68).

Los melanomas cancerosos son tumores que inducen con una importante frecuencia, metástasis y que son muy resistentes a los diferentes tratamientos de quimioterapia. Los procesos de angiogénesis desempeña un papel preponderante en la progresión de un melanoma canceroso. Por otra parte, se ha demostrado que la probabilidad de aparición de metástasis, aumenta muy fuertemente con el aumento de la vascularización del tumor primario. Las células de melanomas producen y secretan diferentes factores angiogénicos entre ellos, el a-FGF y el b-FGF. Por otra parte, se ha demostrado que una inhibición del efecto celular de esos dos factores por el FGFR1 soluble bloquea *in vitro* la proliferación y la sobrevida de las células tumorales de melanoma y bloquea *in vivo* la progresión tumoral. Por lo tanto, un compuesto que posee una actividad antagonista de los receptores FGFRs como los compuestos de la presente invención, puede representar una terapia de elección en esas patologías (Rofstad EK, Halsor EF., *Cancer Res.*, (2000) ; Yayon A, Ma Y-S, Safran M, Klagsbrun M, Halaban R., *Oncogene*, (1997), vol 14, pp 2999-3009).

Las células de glioma producen *in vitro* e *in vivo* a-FGF y b-FGF y posseen en su superficie diferentes FGFRs. Por

190

lo tanto, esto sugiere que esos dos factores por un efecto autócrino y paracrino desempeñan un papel de pivote en la progresión de ese tipo de tumor. Además, como la mayoría de de los tumores sólidos, la progresión de los gliomas y su capacidad para inducir metástasis depende mucho de los procesos angiogénicos en el tumor primario. También se ha demostrado que los antisentido del FGFR1 bloquean la proliferación de astrocitomas humanos. Por otra parte, los derivados de los naftalenosulfonatos se describen para inhibir los efectos celulares de los a-FGF y b-FGF *in vitro* y la angiogénesis inducida por esos factores de crecimiento *in vivo*. Una inyección intracerebral de esos compuestos induce un aumento muy significativo de la apoptosis y una disminución importante de la angiogénesis que se traduce por una regresión considerable de gliomas en la rata. Por lo tanto un compuesto que posee una actividad antagonista de los a-FGF y/o b-FGF y/o de los receptores FGFRs, como los compuestos de la presente invención, puede representar una terapia de elección en esas patologías (Yamada SM, Yamaguchi F, Brown R, Berger MS, Morrison RS, *Glia* , (1999), vol 76, pp28-66 ; Auguste P, Gürsel DB, Lemière S, Reimers D, Cuevas P, Carceller F et al., *Cancer Res.*, (2001), vol 26, pp 61-1717).

195

191

Más recientemente, se ha documentado el papel potencial de agentes proangiogénicos en leucemias y linfomas. Efectivamente, se ha informado en general que los clones celulares en esas patologías pueden ser, o bien destruidos naturalmente por el sistema inmunitario o bien pueden bascular en un fenotipo angiogénico que favorece su sobrevida, luego su proliferación. Ese cambio de fenotipo es inducido por una sobreexpresión de factores angiogénicos principalmente por los macrofagos y/o una movilización de esos factores a partir de la matriz extracelular (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), vol 207, pp106-190). Entre los factores angiogénicos, el b-FGF ha sido detectado en numerosas líneas celulares tumorales linfoblásticas y hemopoyéticas. Los receptores FGFRs también están presentes en la mayoria de esas líneas que sugieren un posible efecto celular autocrino de los a-FGF y b-FGF que inducen la proliferación de esas células. Por otra parte, se ha informado que la angiogénesis de la médula ósea por efectos paracrinos tenia una correlación con la progresión de algunas de esas patologías.

Más particularmente, se ha demostrado en células CLL (chronic lymphocytic leukemia) que el b-FGF induce un aumento de la expresión de proteina antiapoptótica (Bcl2) que conduce a un aumento de la sobrevida de esas células y

192

participa por lo tanto en forma importante en su cancerización. Por otra parte, los porcentajes de b-FGF medidos en esas células guardan gran correlación con el estadio de avance clínico de la enfermedad y la resistencia a la quimioterapia aplicada en esta patología (fludarabina). Por lo tanto, un compuesto que posee una actividad antagonista de los receptores FGFRs, tal como los compuestos de la presente invención, puede representar una terapia de elección ya sea solo o en asociación con fludarabina u otros productos activos en esta patología (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), vol 207, pp106-190 ; Gabrilove JL, *Oncologist*, (2001), vol 6, pp4-7).

Existe una correlación entre el proceso de angiogénesis de la médula ósea y las "extramedullar disease" en los CML (chronic myelomonocytic leukemia). Diferentes estudios demuestran que la inhibición de la angiogénesis, en particular por un compuesto que posee una actividad antagonista de los receptores FGFRs, podría representar una terapéutica de elección en esta patología.

La proliferación y la migración de células musculares lisas vasculares contribuyen a la hipertrofia intimal de las arterias y desempeña de esa forma un papel preponderante en

192

193

la ateroesclerosis y en la restenosis luego de una angioplastia y endoarterectomia.

Estudios *in vivo* muestran, luego de una lesión de la carótida por "balloon injury", una producción local de a-FGF y de b-FGF. En ese mismo modelo un anticuerpo neutralizante de anti FGF2 inhibe la proliferación de las células musculares lisas vasculares y disminuye así la hipertrofia intimal.

Una proteína quimérica FGF2 unida a una molécula tal como la saponina bloquea el enlace del b-FGF con sus receptores FGFRs, inhibe la proliferación de las células musculares lisas vasculares *in vitro* y la hipertrofia intimal *in vivo* (Epstein CE, Siegall CB, Biro S, Fu YM, Fitzgerald D., *Circulation*, (1991), vol 87, pp84-778; Waltenberger J., *Circulation*, (1997), pp96-4083).

De esta forma, los antagonistas de los receptores FGFRs, tales como los compuestos de la presente invención representan una terapia de elección, ya sea solos, ya sea en asociación con compuestos antagonistas de otros factores de crecimiento implicados en esas patologías como el PDGF, en el tratamiento de las patologías ligadas a la proliferación de las células musculares lisas vasculares, tales como la ateroseclerosis, la restenosis posterior a una angioplastia

o luego de la colocación de prótesis endovasculares (stents) o en puentes aortocoronarios.

La hipertrofia cardiaca tiene lugar como respuesta a un estrés de la pared ventricular inducido por una sobrecarga en términos de presión o de volumen. Esta sobrecarga puede ser consecuencia de numerosos estados fisiopatológicos tales como la hipertensión, la AC (aortic coarctation), el infarto de miocardio, y diferentes trastornos vasculares. Las consecuencias de esta patología son cambios morfológicos, moleculares y funcionales, como la hipertrofia de los miocitos cardiacos, la acumulación de proteínas matriciales y la reexpresión de genes fetales. El b-FGF está implicado en esta patología. En efecto la adición de b-FGF en cultivos de cardiomiocitos de rata recién nacida, modifica el perfil de los genes correspondiente a las proteínas contráctiles que conducen a un perfil de genes de tipo fetales. En forma complementaria, los miocitos de rata adulta muestran una respuesta hipertrófica bajo el efecto del b-FGF, y esta respuesta es bloqueada por anticuerpos neutralizantes anti b-FGF. Las experiencias realizadas *in vivo* sobre ratones transgénicos "knock-out" para el b-FGF, muestran que el b-FGF es el factor de mayor estimulación de la hipertrofia de los miocitos en esta patología (Schultz JeJ, Witt SA, Nieman

195

ML, Reiser PJ, Engle SJ, Zhou M et al., *J.Clin. Invest.*, (1999), vol 19, pp104-709).

Por lo tanto, un compuesto tal como los compuestos de la presente invención, que posee una actividad antagonista de los receptores FGFRs representa una terapia de elección en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en cualquier otra patología asociada a una degenerescencia del tejido cardíaco. Ese tratamiento podría realizarse solo o en asociación con los tratamientos habituales (betabloqueantes, diuréticos, antagonistas de angiotensina, antiarrítmicos, anticálcicos, antitrombóticos, etc...).

Los trastornos vasculares debidos a la diabetes, se caracterizan por una alteración de la reactividad vascular y del flujo sanguíneo, una hiperpermeabilidad, una respuesta proliferativa exacerbada y un aumento de los depósitos de proteínas matriciales. Más precisamente, el a-FGF y el b-FGF están presentes en las membranas preretinianas de pacientes que sufren retinopatías diabéticas, en las membranas de los capilares subyacentes y en el humor vítreo de enfermos que padecen retinopatías proliferativas. Un receptor del FGF soluble capaz de enlazar a la vez el a-FGF y el b-FGF se desarrolla en los trastornos vasculares relacionados con la diabetes (Tilton RG, Dixon RAF, Brock TA., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, (1997), vol 84, pp6-1671). Por lo tanto un

compuesto como los compuestos de fórmula I que poseen una actividad antagonista de los receptores FGFRs representa una terapia de elección, ya sea solo o en asociación con compuestos antagonistas de otros factores de crecimiento implicados en esas patologías, tales como el VEGF.

La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad crónica con una etiología desconocida. Se bien afecta numerosos órganos, la forma más severa de RA es una inflamación sinovial progresiva de las articulaciones que culmina con la destrucción. La angiogénesis parece afectar de forma importante la progresión de esta patología. Como se ha dicho, el a-FGF y el b-FGF han sido detectados en el tejido sinovial y en el fluido articular de pacientes afectados por RA, que indican que ese factor de crecimiento interviene en el inicio y/o la progresión de esta patología. En modelos de AIA (adjuvant-induced model of arthritis) en la rata, se ha demostrado que la sobreexpresión de b-FGF aumenta la severidad de la enfermedad, mientras que un anticuerpo de neutralización anti b-FGF, bloquea la progresión de la RA (Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Irisa T et al., *J.Immunol.*, (2002), vol 57, pp 168-450; Manabe N, Oda H, Nakamura K, Kuga Y, Uchida S, Kawaguchi H, *Rheumatol*, (1999), vol.20, pp38-714). Por lo tanto los

197

compuestos conformes a la invención, representan una terapia de elección en esta patología.

Las IBD (inflammatory bowel disease) comprenden dos formas de enfermedades inflamatorias crónicas del intestino: las CU (ulcerative colitis) y la enfermedad de Crohn (CD). Las IBD se caracterizan por una disfunción inmunitaria, que se traduce por una producción inapropiada de citoquinas inflamatorias que inducen el establecimiento de un sistema microvascular local. Esta angiogénesis de origen inflamatorio tiene como consecuencia una isquemia intestinal inducida por vasoconstricción. Se han medido importantes porcentajes circulantes y locales de b-FGF en pacientes afectados por esas patologías (Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, Majima T, Kagiyama M, Kkuchi K., *American Journal of Gastroenterology*, (2001), vol 28, pp 96-822; Thorn M, Raab Y, Larsson A, Gerdin B, Hallgren R., *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, (2000), vol 12, pp35-408). Los compuestos de la invención que presentan una actividad antiangiogénica importante, en un modelo de angiogénesis inflamatoria, representan una terapia de elección en esas patologías.

Los FGFR1 2 y 3 están implicados en los procesos de cronogénesis y osteogénesis. Las mutaciones que conducen a la expresión de FGFRs siempre activados, han sido relacionadas con un gran número de enfermedades genéticas

148

humanas que se traducen por malformaciones del esqueleto, tales como los síndromes de Pfeiffer, Crouzon, Apert, Jackson-Weiss y Bear-Stevenson cutis gyrata. Algunas de esas mutaciones que afectan más particularmente el FGFR3 conducen principalmente a acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH) y a TD (Thanatophoric dysplasia); ACH es la forma más habitual de enanismo. Desde un punto de vista bioquímico, la activación sostenida de esos receptores, se efectúa por una dimerización del receptor en ausencia de ligando (Chen L., Adar R., Yang X. Monsonego E.O., LI C., Hauschka P.V, Yagon A. and Deng C.X., (1999), *The Journ. Of Clin. Invest.*, vol 104 n° 11, pp 1517-1525). Por lo tanto los compuestos de la invención que presentan una actividad antagonista del enlace del b-FGF con el FGFR y que inhiben así la dimerización del receptor, representan una terapia de elección en esas patologías.

Gracias a su baja toxicidad y a sus propiedades farmacológicas y biológicas, los compuestos de la presente invención encuentran su aplicación en el tratamiento de cualquier carcinoma que tenga un grado de vascularización importante (pulmón, mama, próstata, esófago) o que inducen metástasis (colon, estómago, melanoma) o que son sensibles al a-FGF o al b-FGF de forma autocrina, o por último, en patologías de tipo linfomas y leucemias. Esos

compuestos representan una terapia de elección ya sea solo o en asociación con una quimioterapia adaptada. Los compuestos conformes a la invención encuentran también su aplicación en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como la ateroesclerosis, la restenosis postangioplastia en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con las complicaciones que surgen luego de la implantación de prótesis endovasculares y/o de puentes aortocoronarios o de otros injertos vasculares y la hipertrofia cardiaca o de complicaciones vasculares de la diabetes como las retinopatias diabéticas. Los compuestos conformes a la invención encuentran también su aplicación en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide o las IBD. Por último, los compuestos conformes a la invención pueden utilizarse en el tratamiento de las acondroplasias (ACH), las hipocondroplasias (HCH) y los TD (Thanatophoric dysplasia).

De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención tiene por lo tanto por objeto una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eventualmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados.

200

Dichos excipientes se eligen de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado: oral, sublingual, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, transdérmico, transmucoso, local o rectal.

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

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

Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un vehículo farmacéutico tal como la gelatina, el almidón, la lactosa, el estearato de magnesio, el talco, la goma arábiga o análogos.

Se pueden recubrir los comprimidos con sacarosa u otras materias apropiadas o también se pueden tratar de forma tal que tengan una actividad prolongada o retardada y

705

201

que liberen en forma continua una cantidad predeterminada de principio activo.

Se obtiene una preparación en cápsulas de gelatina, mezclando el ingrediente activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en cápsulas de gelatina blandas o duras.

Una preparación en forma de jarabe o de elixir puede contener el ingrediente activo conjuntamente con un edulcorante, preferentemente acalórico, metilparben y propilparaben como antisépticos, así como un agente saborizante y un colorante apropiado.

Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo, mezclado con agentes de dispersión o agentes humectantes o agentes de puesta en suspensión, como la polivinilpirrolidona, así como también con edulcorantes o correctores del sabor.

El principio activo puede ser formulado en forma de microcápsulas, eventualmente con uno o varios soportes o aditivos.

En las composiciones farmacéuticas conformes a la presente invención, el principio activo puede estar también en forma de complejo de inclusión en ciclodextrinas, sus éteres y sus ésteres.

202

La cantidad de principio activo a administrar depende como siempre, del grado de progresión de la enfermedad asi como también de la edad y peso del paciente.

Las composiciones conformes a la invención, para una administración oral contienen por lo tanto dosis recomendadas de 0,01 a 700 mg.

Los siguientes ejemplos, dados a título no limitativo, ilustran la presente invención.

203

PREPARACIONES

Preparación I

Síntesis de terbutil - 2-metilindolizin-1-il carbamat

Se agrega a 10 g (48 mmoles) de terbutil [(piridin-2-il) metil] carbamato en 50 ml de acetonitrilo, 11,7 g (62,4 mmoles) de carbonato de potasio y 6,3 g (72 mmoles) de bromuro de litio, luego 5 ml (62,4 mmoles) de cloroacetona y se calienta a reflujo durante una noche.

Se enfría y se agregan 40 ml de agua y 11,7 g (62,4 mmoles) de carbonato de potasio, luego se calienta a 90°C durante 2h 30. Se enfría el medio reaccionante y se extrae con acetato de etilo.

Se decanta la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el producto por cromatografía flash sobre columna de sílice, y se procede a la elución con una mezcla de tolueno/acetato de etilo (95 : 5). Se recogen 6,27 g de un polvo blanco.

Rendimiento: 53 %

Punto de fusión: 111°C

Preparación II

Síntesis de : N-bencil N-metil N-(2-metilindolizin-1-il) amina

608

204

Se obtiene ese compuesto de acuerdo con el mismo modo operatorio del compuesto de la preparación I, utilizando la reacción de Tschitschibabin y partiendo de 2,47 g de *N*-bencil *N*-metil *N*-[(piridin-2-il) metil] amina y de cloroacetona. Se obtienen 970 mg de un aceite amarillo.
Rendimiento: 34 %
Espectrometría de masa (Mode ES+) : MH+ = 251

Preparación III

Síntesis de la 1-metoxi - 2-metilindolizina

Se obtiene ese compuesto partiendo de 2-(metoximetil)piridina y de cloroacetona, utilizando la reacción de Tschitschibabin. Se aísla el producto en f rma de un aceite amarillo que cristaliza en congelador.
Rendimiento: 77,5 %
Espectrometría de masa (Mode ES+) : MH+ = 161,8

Preparación IV

Síntesis de la 1-benciloxi-2-metilindolizina.

Se obtiene ese compuesto de acuerdo con el mismo procedimiento que el descripto en la Preparación I utilizando la reacción de Tschitschibabin.

Se aísla el producto en forma de un aceite amarillo.
Rendimiento: 39 %.

209

205

Preparación V

Síntesis del 5-(clorocarbonil)-2-[(2,2,2-trifluoroacetil) amino] benzoato de metilo

Etapa A

Síntesis del **ácido 4-amino-3-(metoxicarbonil) benzoico**

Se agrega a 2,5 g (12,1 mmoles) de ácido 2,4-dioxo-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazin-6-carboxílico [descripto en *J.Med. Chem.*; (1981), **24**(6), 735-742] en solución en 10 ml de dimetilformamida y 10 ml de metanol, 150 mg (1,21 mmol) de 4-dimetilaminopiridina, y se calienta la mezcla a 60°C durante 3 horas. Se concentra el medio reaccionante bajo presión reducida. Se retoma el residuo en agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el sólido obtenido con acetato de etilo, se filtra y se seca. Se obtiene 1,98 g de un polvo blanco.

Rendimiento: 84 %

Punto de fusión: 224,5°C

Etapa B

Síntesis del **ácido 3-(metoxicarbonil)-4-[(2,2,2-trifluoroacetil)amino] benzoato de metilo**

Se agrega rápidamente a 1,0 g (5,12 mmoles) de ácido 4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoico en suspensión en 15 ml de

diclorometano, 868 µl (6,15 mmoles) de anhidrido trifluoroacético. Se agita la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentra la solución a seco y se retoma el sólido obtenido en una mezcla pentano/éter etílico, luego se filtra. Se obtiene 1,48 g de un polvo blanco después de secar.

Rendimiento: 99 %

Punto de fusión: 239°C

Etapa C

Se agrega a 784 mg (2,69 mmoles) de ácido 3-(metoxicarbonil)-4-[(2,2,2-trifluoroacetil) amino] benzoato de metilo en solución en 9 ml de diclorometano, 530 µl (7,27 mmoles) de cloruro de tionilo y 3 gotas de dimetilformamida luego se calienta a reflujo 90 minutos. Se evapora a seco el medio, que arrastra el exceso de cloruro de tionilo por coevaporación con tolueno. Se obtienen 834 mg de cloruro de ácido en forma de un sólido amarillo, que se utiliza tal cual sin otra purificación en las etapas de benzoilación de indolizinas.

Rendimiento: cuantitativo.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

207

(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil) metanona

Se agrega a 3 g (0,0186 mol) de 1-metoxi 2-metilindolizina - cuya preparación se describe en la Preparación III, disuelta en 50 ml de 1,2-dicloroetano, 4,21 g (0,0195 mol) de cloruro de 3-metoxi 4-nitrobenzoílo y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas.

Se vierte el medio reaccionante sobre agua. Se decanta la fase orgánica, se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, luego con agua, se seca con sulfat de sodio y se concentra al vacío.

Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de sílice, y se procede a la elución con diclorometano. Después de evaporar, se obtienen 6,05 g de un sólido amarillo.

Rendimiento: 95 %

Punto de fusión: 287°C

Ejemplos 2 a 28

Procediendo de acuerdo con la preparación descripta anteriormente, se sintetizan los compuestos de fórmula I, para los cuales A representa un radical -CO-, descriptos en el siguente Cuadro I, por benzoilación de la posición 3 de las indolizinas diversamente substituidas en posición 1 y 2 con los cloruros de benzoilo substituídos adecuados.

208

CUADRO I

Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	Rendimiento (%)	Punto de Fusión (°C) o Espectro de Masa (MH+)
2	OBn	Ph	OMe	NO_2	94	186°C
3	OBn	Me	OMe	NO_2	95	153°C
4	OBn	Me	H	CO_2Me	70,5	110°C
5	OMe	cPr	OMe	NO_2	81	112°C
6	OMe	Ph	OMe	NO_2	82	65°C
7	OMe	Me	H	NO_2	88	146°C
8	OMe	Me	H	CO_2Me	92	143°C
9	OMe	Me	CO_2Me	H	75	121°C
10	OMe	Me	NO_2	CO_2Me	57	138°C
11	OMe	Me	OMe	CO_2Me	88,5	145°C
12	OMe	Me	H	CH_2CO_2Me	75	94°C
13	CO_2Et	Me	OMe	$-NO_2$	91	137°C
14	CO_2Et	Me	OMe	CO_2Me	45,5	141°C
15	CO_2Et	Ph	OMe	NO_2	85	151°C
16	CO_2Et	Me	H	CO_2Me	98	139°C
17	N(Me)Bn	Me	OMe	NO_2	90	MH+ = 430,3

209

18	NHBOC	Me	OMe	NO_2	76	MH+ = 426,5
19	CO_2Et	Me	CO_2Me	NO_2	92	137°C
20	OMe	Me	CO_2Me	NO_2	100	150°C
21	OMe	Me	NO_2	OMe	90	135°C
22	CO_2Et	Me	NO_2	OMe	30	60°C
23	CO_2Et	Me	CO_2Me	NO_2	92	137°C
24	OMe	Me	CO_2Me	OMe	69	119°C
25	CO_2Et	Me	CO_2Me	OMe	12	110°C
26	OMe	cPr	CO_2Me	NO_2	34	MH^+ = 395,2
27	NH-BOC	Me	CO_2Me	NO_2	81	92°C
28	NH-BOC	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	81	226°C

Bn = bencilo

Me = metilo

Et = etilo

BOC = *t*butoxicarbonilo

Ejemplo 29

(1-amino-2-metilindolizin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil) metanona

Se agrega gota a gota a una solución de 643 mg (1,51 mmol) de *ter*butil 3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil) 2-metil indolizin-1-il carbamato, en 20 ml de diclorometano,

210

enfriada a 0°C, 2,32 ml de ácido trifluoroacético. Cuando acaba la introducción, se deja que vuelva a temperatura ambiente y se agita 4 horas. Se vierte el medio reaccionante sobre una solución acuosa saturada de carbonato de potasio y se extrae con acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se retoman los cristales obtenidos con éter isopropílico, se filtran, se lavan con éter isopropílico, luego se secan. Se obtienen 425 mg de un sólido marrón. Rendimiento: 87 %.

Espectrometría de masa (Modo ES+) MH^+ = 326,3

Procediendo de acuerdo con la preparación descripta anteriormente, se sintetizan los compuestos de fórmula I para los cuales A representa un radical -CO-, descriptos en el siguiente Cuadro II, por desprotección de la amina en posición 1 de las indolizinas con la ayuda de ácido trifluoroacético.

211

CUADRO II

Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	Rendimiento (%)	Punto de Fusión (°C)
30	NH_2	Me	CO_2Me	NO_2	91	162°C
31	NH_2	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	88	231°C

Ejemplo 32

N-[3-(3-metoxi 4-nitrobenzoil) 2-metil indolizin-1-il] metano sulfonamida

Se agrega a una solución de 350 mg (1,08 mmol) del compuesto del ejemplo 29, en 3 ml de piridina, 0,292 ml (3,78 mmoles) de cloruro de mesilo y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentra el medio reaccionante bajo presión reducida. Se retoma el residuo por medio de ácido clorhídrico 1N y se extrae con diclorometano. Se decanta la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El residuo se cristaliza en etanol. Se obtienen 327 mg de cristales amarillos.

Rendimiento: 75 %

Espectrometría de masa (Modo ES+) MH^+ = 404,3

Ejemplo 33

226

212

5-[(1-{[(3-metoxifenil) sulfonil] amino}-2-metilindolizin-3-il) carbonil]-2-[(2,2,2-trifluoroacetil) amino] benzoato de metilo

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el mismo procedimiento que el del ejemplo precedente por sulfonilación de 5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[2,2,2-trifluoro-acetil)amino]benzoato de metilo por medio de cloruro de 3-metoxibenceno sulfonilo. Se obtienen 466 mg de un polvo amarillo.

Rendimiento: 83%

Punto de fusión: 220,5°C

Ejemplo 34

5-[(1-{[(3-metoxianilino)carbonil]amino}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoato de metilo

Se agrega a 400 mg (0,95 mmol) de 5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[2,2,2-trifluoroacetil) amino]benzoato de metilo disuelto en 13 ml de tetrahidrofurano, 140 µl (1,05 mmol) de 3-metoxifenilisocianato. Se calienta la mezcla reaccionante a 40°C durante 20 horas y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo obtenido con acetona, se filtra el sólido y se lo lava con acetona, luego con éter etílico. Se obtienen 442 mg de un polvo amarillo.

Rendimiento: 82%

Punto de fusión: 314°C

Ejemplo 35

(3-metoxi 4-nitrofenil) [2-metil 1-(metilamino) indolizin-3-il] metanona

ETAPA A

Síntesis de **terbutil 3-(3-metoxi 4-nitrobenzoil) 2-metil indolizin-1-il (metil) carbamato**

Se agrega gota a gota a 315 mg (7,9 mmoles) de hidruro de sodio (al 60% en dispersión en aceite) en suspensión en 10 ml de tetrahidrofurano enfriada a 0°C, 3,05 g (7,2 mmoles) de terbutil 3- (3-metoxi 4-nitrobenzoil) 2-metil-indolizin-1-il carbamato en solución en 50 ml de tetrahidrofurano. Después de 1 hora de agitación a 0°C, se agrega 0,59 ml (9,5 mmoles) de yoduro de metilo manteniendo a 0°C. Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se agita 1 hora. El medio reaccionante se vierte sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 3,47 g de una espuma anaranjada.

Rendimiento: 96%

Espectrometría de masa (Modo ES+) MH^+ = 440,3.

ETAPA B

Se agrega gota a gota a una solución de 3,38 g (7,7 mmoles) del producto obtenido en la etapa A, en 60 ml de diclorometano, se enfría a 0°C, 13 ml de ácido trifluoroacético. Cuando termina la introducción, se deja que vuelva a temperatura ambiente y se agita 3 horas.

El medio reaccionante se vierte sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se purifica el residuo por cromatografía flash sobre columna de sílice, y se procede a la elución con una mezcla tolueno/acetato de etilo (9/1). Después de la evaporación, se obtienen 2,2 g de un polvo rojo.

Rendimiento: 76%

Espectrometría de masa (Modo ES+) MH^+ = 340,2

Ejemplos 36 y 37

Procediendo de acuerdo con el ejemplo 35, Etapa A, se sintetizan los compuestos de fórmula I, para los cuales A representa un radical -CO-, descriptos en el siguiente Cuadro, por alquilación del carbamato de *terbutilo* en posición 1 de las indolizinas, con el cloruro de 3-

215

metoxibencilo en presencia de hidruro de sodio, en un solvente tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida.

CUADRO III

Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	Rendimiento (%)	Punto de Fusión (°C) o Espectro de Masa (MH+)
36	N(BOC)Bn-3-OMe	Me	OMe	NO_2	91	MH+ = 546,4
37	N(BOC)Bn-3-OMe	Me	CO_2Me	NO2	80	65°C

Ejemplos 38 y 39

Procediendo de acuerdo con el ejemplo 35, Etapa B, se sintetizan los compuestos de fórmula I, para los cuales A representa un radical -CO-, descriptos en el siguiente Cuadro IV, por desprotección de la amina en posición 1 de las indolizinas, con la ayuda de ácido trifluoroacético.

220

216

CUADRO IV

Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	Rendimiento (%)	Espectro de Masa (MH+)
38	NHBn-3-OMe	Me	OMe	NO_2	89	MH+ = 446,3
39	NHBn-3-OMe	Me	CO_2Me	NH_2	99	MH+ = 444,4

Ejemplo 40

[1 - (dimetilamino) 2-metil indolizin-3-il] (3-metoxi -4-nitrofenil) metanona

Se agrega gota a gota a 44 mg (1,1 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en dispersión en aceite) en suspensión en 5 ml de tetrahidrofurano, enfriada a 0°C, 382 mg (1,1 mmol) del compuesto del ejemplo 21 en solución en 10 ml de tetrahidrofurano. Cuando termina la introducción, se deja que vuelva a temperatura ambiente 1 hora, luego se agregan 69 µl (1,1 mmol) de yoduro de metilo y se agita a temperatura ambiente 17 horas.

El medio reaccionante se vierte sobre una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava con una

solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de sílice, y se procede a la elución con una mezcla tolueno/acetato de etilo (95/5). Se obtienen 143 mg de una espuma anaranjada.

Rendimiento: 37%

Ejemplo 41

{1-[(3-metoxibencil)(metil)amino]-2-metilindolizin-3-il}(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona

Se agrega a 542 mg (1,22 mmol) de {1-[(3-metoxibencil)amino]-2-metilindolizin-3-il}(3-metoxi-4-nitrofenilmetanona en solución en 15 ml de dimetilformamida, 595 mg (1,83 mmol) de carbonato de cesio y 83 µl (1,34 mmol) de yoduro de metilo.

Se calienta la mezcla reaccionante a 40°C durante 21 horas.

Se vierte la mezcla en una solución de cloruro de sodio saturada y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla tolueno/acetato de etilo (95/5).

218

Se obtiene una goma roja.

Rendimiento: 96%

Espectrometría de masa (Modo ES+) MH+ = 460,3

Ejemplo 42

2-amino-5-({1-[(3-metoxibencil) (metil) amino]-2-metilindolizin-3-il} carbonil) benzoato de metilo

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el mismo procedimiento que el descripto en el ejemplo anterior, a partir de 340 mg (0,76 mmol) de 2-amino-5-({1-[(3-metoxibencil)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo. Se obtienen 260 mg de un sólide naranja.

Rendimiento: 80%

Punto de fusión: 60°C

Ejemplo 43

5-({1-[(3-metoxibenzoil)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)-2-[2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoato de metilo

Se agrega a 1,16 g (7,6 mmoles) de ácido 3-metoxibenzoico disueltos en 30 ml de dimetilformamida y 60 ml de diclorometano, 3,37 g (7,6 mmoles) de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP) y 2,1 ml de trietilamina.

Se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se agregan 3,04 g (7,2 mmoles) de 5-[(1-amino-2-

metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[2,2,2-trifluoroacetil) amino]benzoato de metilo.

Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, se filtra el precipitado amarillo obtenido en el medio reaccionante y se lo lava con diclorometano. Se obtienen 2,38 g de un polvo amarillo.

Rendimiento: 60%

Punto de fusión: 239°C

Ejemplos 44 a 61

Procediendo de acuerdo con el procedimiento descripto anteriormente, se sintetizan los compuestos descriptos en el siguiente Cuadro V por acoplamiento de (1-amino-2-metilindolizin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona o 5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoato de metilo, con un ácido carboxílico apropiado en presencia de benzotriazol-1-iloxi-tris (dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato (BOP).

220

CUADRO V

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	Rendimiento (%)	Punto de Fusión (°C)
44	NHCOPh-4-Cl	Me	OMe	NO_2	76	255°C
45	NHCOPh-4-CO_2Me	Me	OMe	NO_2	88	274°C
46	NHCOPh-3-OMe	Me	OMe	NO_2	86	180°C
47	NHCOPh-3-OMe-4-NO_2	Me	OMe	NO_2	60	286°C
48	NHCOPh-2,3-OMe	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	87	215°C
49	NHCOPh-2,5-OMe	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	83	214°C
50	NHCOPh-3,4-OMe	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	76	260°C
51	NHCOPh-3,4,5-OMe	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	83	259 °C
52	NHCOPh-3,5-OMe	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	74	223°C
53	NHCOPh-3-OMe 4-Me	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	82	251 °C
54	NHCOPh-3,4-	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	79	245°C
55	NHCOPh-3-OMe 4-Cl	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	82	264°C
56	NHCOPh-3-OMe 4-F	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	27	260°C
57	NHCOPh-2,5-OMe 4-	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	82	242°C

225

221

58	NHCO-5-indolil	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	76	186°C
59	NHCOPh-3-OMe 4-	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	77	191°C
60	NHCOPh-3-OCF_3	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	60	258°C
61	NHCOPh-2,4,5-OMe	Me	CO_2Me	$NHCOCF_3$	64	253°C

Ejemplo 62

***N*-[3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)-2-metilindolizin-1-il] acetamida**

Se agrega a 410 mg (1,26 mmol) de (1-amino-2-metilindolizin-3-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona disueltos en 10 ml de diclorometano, 1,20 ml (12,60 mmoles) de anhidrido acético.

Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se filtra el precipitado obtenido y se lava con éter etílico, luego se seca, para dar 295 mg de un polvo naranja.

Rendimiento: 63%

Punto de fusión: 238°C

Ejemplo 63

3-metoxi-*N*-[3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)-2-metilindolizin-1-il]-*N*-metilbenzamida

222

Se agrega a 466 mg (1,01 mmol) de 3-metoxi-*N*-[3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)-2-metilindolizin-1-il]benzamida en solución en 19 ml de tetrahidrofurano, 51 mg de hidrur de sodio (suspensión en aceite al 60%).

Se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos luego se agregan 65 µl de yoduro de metilo. Después de agitar durante 2 horas, se agrega agua al medio reaccionante, luego se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución de cloruro de sodio saturada, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice, y se procede a la elución con diclorometano. Se obtienen 435 mg de un sólido amarillo.

Rendimiento: 91%

Punto de fusión: 190°C

Ejemplo 64

5-({1-[(3-metoxibenzoil)(metil)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)-2-nitrobenzoato de metilo

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el protocolo descripto para el ejemplo anterior por metilación de 1,9 g (3,9 mmoles) de 5-({1-[(3-metoxibenzoil)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)-2-nitrobenzoato de metilo con yoduro de metilo. Se obtiene 1,85 g de un sólido rojo.

Rendimiento: 84%

223

Punto de fusión: 158,5°C

Ejemplo 65

[3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)-2-(trifluorometil)indolizin-1-il]carboxilato de etilo

ETAPA A

Síntesis de **bromuro de 1-[2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-2-oxoetil] piridinio**

Se agrega a 1,32 g (4,82 mmoles) de 2-bromo-1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1-etanona, descripto en Bull. Soc. Chim. Fr., (1962), 2255-2261, en solución en 13 ml de acetonitrilo 467 µl (5,78 mmoles) de piridina y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas.

Se precipita el medio reaccionante.

Se agrega éter etílico, se filtra, se lavan los cristales con éter etílico luego se seca. Se obtiene 1,65 g de cristales amarillos.

Rendimiento: 97%

Punto de fusión: 216°C.

ETAPA B

Se agrega en porciones a 219 µl (1,56 mmol) de trietilamina en 4,5 ml de dimetilformamida, 500 mg (1,42 mmol) de bromuro de 1-[2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-2-oxoetil] piridinio, luego 1,06 ml (7,08 mmoles) de 4,4,4-

224

trifluorocrotonato de etilo y 561 mg (0,92 mmol) de tetrapiridinocobalto (II) dicromato.

Se lleva el medio reaccionante a 90°C durante 6 horas. Se enfría el medio reaccionante luego se vierte sobre ácido clorhídrico 1N y se extrae el producto así obtenido con acetato de etilo.

Se decanta la fase orgánica, se lava con agua, luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se purifica el producto obtenido por cromatografía sobre columna de sílice, y se procede a la elución con diclorometano. Se obtienen 437 mg de un polvo amarillo.

Rendimiento: 71%

Punto de fusión: 63°C.

Ejemplo 66

[3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)indolizin-1-il]carboxilato de etilo

Se obtiene ese compuesto de acuerdo con el mismo procedimiento que el del ejemplo precedente en la etapa B por cicloadición 1,3-dipolar de bromuro de 1-[2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-2-oxoetil]piridinio (obtenido en la etapa A del ejemplo precedente) con acrilato de etilo. Se obtiene después de la purificación por cromatografía flash sobre columna de sílice y de elucionar con diclorometano un polvo amarillo.

224

225

Rendimiento: 78%

Punto de fusión: 168°C.

Ejemplo 67

(1-hidroxi 2-metil indolizin-3-il) (3-metoxi 4-nitrofenil) metanona

Se lleva a reflujo durante 2 horas una solución de 5 g (12 mmoles) de [1-(benciloxi) 2-metil indolizin-3-il] (3-metoxi 4-nitrofenil) metanona, compuesto del ejemplo 3, en 30 ml de ácido trifluoroacético.

Se evapora el medio reaccionante bajo presión reducida. Se retoma el residuo con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y con agua, luego se seca la fase orgánica con sulfato de sodio y se evapora bajo presión reducida.

Se purifica el producto obtenido por cromatografía sobre columna de sílice, y se procede a la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (99/1). Se obtienen 2,93 g de un polvo naranja.

Rendimiento: 75%

Punto de fusión: 193°C

Ejemplo 68

4-({[3-(3-metoxi 4-nitrobenzoil) 2-metil indolizin-1il] oxi} metil) benzoato de metilo

230

226

Se agrega a una solución de 1 g (3,06 mmoles) de (1-hidroxi-2-metil-3-indolizinil) (3-metoxi-4-nitrofenil) metanona en 16 ml de dimetilformamida, en presencia de 508 mg (3,68 mmoles) de carbonato de potasio, 812 mg (3,37 mmoles) de 4-(bromometil)benzoato de metilo y se calienta a 90°C durante 4 horas.

Se vierte el medio reaccionante sobre agua y se extrae con acetato de etilo.

Se lava la fase orgánica con agua, se seca con sulfato de sodio y se evapora a seco. Se purifica el producto obtenido por cromatografía sobre columna de sílice, y se procede a la elución con una mezcla de tolueno/acetato de etilo (9/1). Se obtienen 880 mg de un polvo amarillo.

Rendimiento: 60,5%

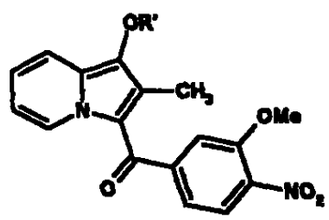
Punto de fusión: 154°C.

Ejemplos 69 a 84

Procediendo de acuerdo con el procedimiento descripto en el ejemplo 68, se sintetizan los compuestos descriptos en el siguiente Cuadro VI, por alquilación de (1-hidroxi 2-metil indolizin-3-il) (3-metoxi 4-nitrofenil) metanona con los derivados halogenados convenientemente elegidos. Para obtener el compuesto del ejemplo 80, se somete el compuesto del ejemplo 79 a una saponificación.

227

CUADRO VI



$R_1 = OR'$

Compuestos de fórmula Ia

Ejemplo	R'	Rendimiento (%)	Punto de Fusión
69	$CH_2C_6H_3$-2Cl	90	173°C
70	$CH_2C_6H_3$-3Cl	74	179°C
71	$CH_2C_6H_3$-4Cl	82	162°C
72	$CH_2C_6H_3$-2OMe	84	148°C
73	$CH_2C_6H_3$-3OMe	67,5	145°C
74	$CH_2C_6H_3$-4OMe	71	135°C
75	$CH_2C_6H_3$-3CO_2Me	57	171°C
76	CH_2CO_2Et	91	127°C
77	CH_2CONH_2	65	222°C
78	$(CH_2)_2NMe_2$	26	108°C
79	$(CH_2)_2OAc$	68	Aceite
80	$(CH_2)_2OH$ c	90	142°C

238

228

81	CH_2CN	91,5	176°C
82	iPr	19	283°C
83	CH_2cPr	22	111°C
84	$CH_2C_6H_3$-2-CO_2Me	82	146°C

Ejemplo 85

4-[(1-hidroxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] benz ato de metilo

Se agrega a 3,45 g (8,64 mmoles) de 4-[(1-(benciloxi) 2-metil indolizin-3-il) carbonil] benzoato de metilo en 40 ml de etanol en presencia de 690 mg de Pd/C al 10%, 8,75 ml (86,37 mmoles) de ciclohexeno y se calienta a reflujo durante una hora.

Se enfría el medio reaccionante a temperatura ambiente, se elimina el catalizador por filtración sobre talco. El filtrado se realiza bajo presión reducida.

Se purifica el producto obtenido por cromatografía sobre columna de sílice, y se procede a la elución con una mezcla de diclorometano/metanol (98/2). Se obtienen 2,5 g de un polvo naranja.

Rendimiento: 93,5%

Punto de fusión: 192°C

229

Ejemplo 86

4-{[1-(2-etoxi 2-oxoetoxi) 2-metil indolizin-3-il]carbonil} benzoato de metilo

Se agrega a 500 mg (1,62 mmol) de 4-[(1-hidroxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] benzoato de metilo, compuest del ejemplo 85, en 10 ml de dimetilformamida en presencia de 268 mg (1,94 mmol) de carbonato de potasio, 202 µl (1,78 mmol) de bromoacetato de etilo y se calienta a 90°C durante una hora.

Se enfría, se vierte el medio reaccionante sobre agua y se extrae con acetato de etilo, luego se decanta. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con sulfato de sodio y se evapora bajo presión reducida. Se purifica el producto obtenido por cromatografía sobre columna de sílice, y se procede a la elución con una mezcla de tolueno/acetat de etilo (9/1).

Se obtienen 570 mg de un polvo amarillo.

Rendimiento: 89%

Punto de fusión: 84,5°C

Ejemplo 87

4-({1-[(3-metoxibencil)oxi] 2-metil indolizin-3-il} carbonil) benzoato de metilo

Se obtiene ese compuesto de acuerdo con el mismo modo operatorio que el del ejemplo 86, por O-alquilación de 4-[(1-hidroxi 2-metilindolizin-3-il) carbonil] benzoato de metilo

230

con bromuro de 3-metoxibencilo. Se obtiene un polvo amarillo que funde a 106°C.

Rendimiento: 76%.

Ejemplo 88

Ácido 3-(3-metoxi 4-nitrobenzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxílico

Se agrega a 5 g (13,1 mmoles) de 3-(3-metoxi 4-nitrobenzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxilato de etilo, compuesto del ejemplo 13 - preparado de acuerdo con el modo operatorio del ejemplo 1 por benzoilación de (2-metilindolizin-1-il) carboxilato de etilo descripto en *J. Chem. Soc.*,(1963), pp3277-3280 -, en suspensión en 50 ml de dioxano, 26,2 ml de soda 1N y se calienta a reflujo 17 horas. Se concentra el medio reaccionante bajo presión reducida. El residuo se retoma con agua, se lava con éter etílico, y se decanta. Se acidifica la fase acuosa a pH 6 con una solución de hidrogenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 4,9 g de un polvo naranja. Rendimiento cuantitativo.

Punto de fusión: 215°C.

Ejemplo 89

231

N-etil 3-(3-metoxi 4-nitrobenzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxamida

Se agrega a una solución de 750 mg (2,12 mmoles) de ácido del ejemplo 88 en 12 ml de dimetilformamida, 0,61 ml (4,34 mmoles) de trietilamina y en porciones, 983 mg (2,22 mmoles) de benzotriazol-1-il oxi-tris (dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato. Se agita 5 min a temperatura ambiente, luego se agregan 182 mg (2,22 mmoles) de clorhidrato de etilamina.

Se agita el medio reaccionante una noche a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se purifica el producto por cromatografía sobre columna de sílice, y se eluciona con diclorometano/metanol (98/2). Se obtienen 700 mg de un polvo amarillo.

Rendimiento: 87%

Punto de fusión: 188°C

Ejemplo 90

Etil 2-(([3-(3-metoxi 4-nitrobenzoil) 2-metilindolizin-1-il] carbonil) amino) acetato

Se obtiene ese compuesto de acuerdo con el mismo procedimiento que el del compuesto precedente, por acoplamiento del ácido 3-(3-metoxi 4-nitrobenzoil) 2-metil

232

indolizin-1-il carboxílico con clorhidrato de glicinato de etilo.

Se purifica el producto por cromatografía sobre columna de sílice, y se eluciona con diclorometano/metanol (93/7). Se obtiene un polvo amarillo.

Rendimiento: 86%

Punto de fusión: 191°C

Ejemplo 91

1-metoxi 2-metil 3-[(4-nitrofenil) sulfonil] indolizina

Se agrega a 500 mg (3,1 mmoles) de 1-metoxi 2-metilindolizina disuelta en 8 ml de 1,2-dicloroetano, 690 mg (3,1 mmoles) de cloruro de 4-nitrobenceno sulfonilo en solución en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Se vierte el medio reaccionante sobre agua y diclorometano. Se decanta la fase orgánica, se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se purifica el producto por cromatografía sobre columna de sílice, y se procede a la elución con ciclohexano/acetato de etilo (9/1). Se obtienen 330 mg de un aceite amarillo.

Rendimiento: 31%

Ejemplo 92

1-metoxi 2-metil 3-[(3-nitrofenil) sulfonil] indolizina

232

233

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el protocolo descripto para el ejemplo anterior, por sulfonilación de 1 g (6,2 mmoles) de 1-metoxi 2-metilindolizina con cloruro de 3-nitrobenceno sulfonilo. Se obtienen 540 mg de un aceite amarillo.

Rendimiento: 98%

Ejemplo 93

Sal de sodio del ácido 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il)sulfonil] benzoico

Se obtiene ese compuesto de acuerdo con el mismo modo operatorio que el del compuesto del ejemplo 91, por sulfonilación de 1-metoxi 2-metilindolizina con ácido 4-clorosulfonil benzoico. Se purifica el producto por cromatografía flash sobre columna de sílice, y se procede a la elución con diclorometano/acetona (9/1). Se obtienen 120 mg de un polvo amarillo.

Rendimiento: 11%.

El producto disuelto en metanol se salifica por adición de un equivalente de soda 1N. Se evapora el metanol y el residuo se cristaliza en acetona. El producto se filtra, se lava con acetona, luego con éter etílico y se seca. Se obtienen 100 mg de sal de sodio en forma de un polvo amarillo.

Punto de fusión: 175°C.

Ejemplo 94

234

(4-amino 3-metoxifenil)(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) metanona

Se agrega a 6 g (0,0176 mol) de (1-metoxi-2-metil-3-indolizinil)(3-metoxi-4-nitrofenil) metanona, compuesto del ejemplo 1, en 100 ml de etanol, 700 mg de Pd/C al 10%, luego 35,71 ml (0,352 mol) de ciclohexeno y se calienta a reflujo 2 horas. Se enfría el medio reaccionante, se filtra sobre talco y se lava el catalizador con diclorometano. El filtrado se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con diclorometano. Se lava la fase orgánica con soda 1N luego con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se recogen 5,05 g de un polvo amarillo.

El producto se salifica por disolución del polvo precedentemente obtenido en 60 ml de diclorometano más 20 ml de metanol, luego se agrega 21 ml de ácido clorhídrico 1N en éter etílico. Después de la adición de éter etílico, Se filtra el precipitado obtenido, se lava con éter etílico y luego se seca. Se recogen 5,4 g de un polvo amarillo en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 88%

Punto de fusión: 198°C

Ejemplos 95 a 117

Procediendo de acuerdo con la preparación descripta anteriormente, se sintetizan los compuestos descriptos en el

234

235

siguiente Cuadro VII, por reducción de la función nitro de los compuestos de fórmula Ia con ciclohexeno en presencia de Pd/C al 10% como catalizador.

CUADRO VII

Ej.	R_1	R_2	R_3	R_4	Rdt (%)	Sales	Punto de fusión o Espectro de Masa (MH^+)
95	OMe	C_6H_5	OMe	NH_2	90	HCl, 0,45H_2O	209°C
96	OMe	cPr	OMe	NH_2	95	HCl, 0,15H_2O	191°C
97	CO_2Et	Me	OMe	NH_2	91	HCl	194°C
98	OCH_2CO_2Et	Me	OMe	NH_2	99	HCl	182°C
99	OCH_2CONH_2	Me	OMe	NH_2	87	HCl	MH^+=354,1
100	$O(CH_2)_2OH$	Me	OMe	NH_2	89	HCl, 0,5H_2O	205°C
101	OMe	Me	H	NH_2	86	HCl, 0,2H_2O	221°C
102	CONHEt	Me	OMe	NH_2	72	HCl, 0,45H_2O	221°C
103	$CONHCH_2CO_2Et$	Me	OMe	NH_2	91	HCl, 1,05H_2O	196°C
104	OMe	Me	CO_2Me	NH_2	87	0,4H_2O	297°C
105	CO_2Et	Me	CO_2Me	NH_2	95	-	172°C
106	OMe	Me	NH_2	OMe	82	HCl	209°C
107	CO_2Et	C_6H_5	OMe	NH_2	86	-	180°C

240

236

108	CO_2Et	Me	NH_2	OMe	85		162°C
109	CO_2Et	CF_3	OMe	NH_2	81	-	75°C
110	CO_2Et	H	OMe	NH_2	89	-	143°C
111	NHCOPh-4-CO_2Me	Me	OMe	NH_2	72	HCl	275°C
112	NHCOPh-3-OMe	Me	OMe	NH_2	77	HCl, $0,4H_2O$	209°C
113	NHCOPh(3-OMe)4-NH_2	Me	OMe	NH_2	82	2HCl, $1H_2O$	178°C
114	NHAc	Me	OMe	NH_2	57	HCl, $0,35H_2O$	253°C
115	N(Me)COPh-3-OMe	Me	OMe	NH_2	98	HCl	113°C
116	N(Me)COPh-3-OMe	Me	CO_2Me	NH_2	99	-	91°C
117	N(BOC)COPh-3-OMe	Me	CO_2Me	NH_2	98	-	82°C

Ejemplo 118

Clorhidrato de (4-amino 3-metoxifenil) {1-[(2-clorobencil) oxi] 2-metil indolizin-3-il} metanona

Se agrega a 470 mg (1,04 mmol) de {1-[(2-clorobencil)oxi] 2-metil indolizin-3-il}(3-metoxi 4-nitrofenil) metanona en 5 ml de metanol y 10 ml de diclorometano, 47 mg de Pd/C al 10%, luego 253 µl (5,21 mmol) de hidrato de hidrazina y se agita a temperatura ambiente una noche. Se filtra el medio reaccionante sobre talco y se lava el catalizador con metanol.

El filtrado se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con acetato de etilo, se lava la fase

237

orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se recogen 460 mg de un polvo amarillo.

El producto se salifica por disolución del polvo precedentemente obtenido en una mezcla de acetato de etilo y de metanol luego se agrega 1,25 ml (1,2 equivalente) de ácido clorhídrico 1N en éter etílico. Después de agregar éter etílico, se filtra el precipitado obtenido, se lava con éter etílico, luego se seca. Se recogen 440 mg de un polvo amarillo en forma de clorhidrato 0,65 H_2O.

Rendimiento: 90%

Punto de fusión: 177°C

Ejemplos 119 a 140

Procediendo de acuerdo con la preparación descripta en el ejemplo 118, se sintetizan los compuestos descriptos en el siguiente Cuadro VIII, por reducción de la función nitro de los compuestos de fórmula Ia con hidrato de hidrazina en presencia de Pd/C al 10% como catalizador.

238

CUADRO VIII

Ejemplo	A	R_1	R_2	R_3	R_4	Rd (%)	Sales	Punto de fusión o Espectro de Masa (MH⁺)
119	CO	OBn	C_3H_7	OMe	NH_2	94	HCl, $0,2H_2O$	207°C
120	CO	$O(CH_2)_2NMe_2$	Me	OMe	NH_2	31	$2HCl,2H_2O$	246°C
121	CO	OBn-4-Cl	Me	OMe	NH_2	99	HCl	177°C
122	CO	OBn-3-OMe	Me	OMe	NH_2	95	HCl	181°C
123	CO	OBn-4-OMe	Me	OMe	NH_2	99	$HCl,0,3H_2O$	128°C
124	CO	OBn-2-OMe	Me	OMe	NH_2	99	HCl	164°C
125	CO	OBn-3-CO_2Me	Me	OMe	NH_2	75	HCl	185°C
126	CO	OBn-4-CO_2Me	Me	OMe	NH_2	93	$HCl,1H_2O$	160°C
127	CO	OBn-3-Cl	Me	OMe	NH_2	96	HCl	175°C
128	CO	N(Me)Bn	Me	OMe	NH_2	78	$HCl,1,6H_2O$	114°C
129	CO	NHBOC	Me	OMe	NH_2	95	base	MH⁺=396,4
130	CO	NHMe	Me	OMe	NH_2	88	$HCl,1,15H_2O$	210°C
131	CO	$NHSO_2Me$	Me	OMe	NH_2	83	HCl	228°C

239

132	CO	OMe	Me	NH_2	CO_2Me	72	-	135°C
133	SO_2	OMe	Me	H	NH_2	66	-	157°C
134	SO_2	OMe	Me	NH_2	H	45	-	137°C
135	CO	OCH_2cPr	Me	OMe	NH_2	99	HCl	181°C
136	CO	OiBu	Me	OMe	NH_2	60	HCl	103°C
137	CO	NMe_2	Me	OMe	NH_2	80	$2HCl,0,2H_2O$	171°C
138	CO	OBn-2-CO_2Et	Me	OMe	NH_2	98	$HCl,0,5H_2O$	185°C
139	CO	NHBn-3-OMe	Me	OMe	NH_2	72	HCl	186°C
140	CO	N(Me)Bn-3-OMe	Me	OMe	NH_2	95	$HCl,1,5H_2O$	161°C

Ejemplo 141

4-Cloro-*N*-[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)-2-metilindolizin-1-il] benzamida

Se agita bajo 5 bares de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas, una mezcla de 384 mg (0,83 mmol) de 4-cloro-*N*-[3-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)-2-metilindolizin-1-il] benzamida y 115 mg de óxido de platino en 9 ml de dimetilformamida, luego se filtra sobre talco. El filtrado se concentra bajo presión reducida.

Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice, y se procede a la elución con tolueno/acetona (9/1 a

240

8/2). Se agrega al polvo amarillo obtenido, puesto en suspensión en 5 ml de diclorometano y 5 ml de metanol, 1 ml de ácido clorhídrico 1N en éter etílico. Se filtra el precipitado obtenido, se lava con acetona, luego se disuelve en 2 ml de metanol y 40 ml de agua. Se liofiliza el clorhidrato así obtenido. Se obtienen 162 mg de un polvo naranja.

Rendimiento: 50%

Punto de fusión: 191°C

Ejemplo 142

[1-(2-hidroxietoxi) 2-metil indolizin-3-il] (3-metoxi-4-nitrofenil) metanona

Se agrega a 420 mg (1,02 mmol) de acetato de 2-{[3-(3-metoxi 4-nitrobenzoil) 2-metil indolizin-1-il] oxi} etilo, compuesto del ejemplo 79 disuelto en 6 ml de dioxano, 1,52 ml de soda 1N y se agita a temperatura ambiente 6 horas. Se vierte el medio reaccionante sobre agua y acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 340 mg de un polvo naranja utilizada sin otra purificación en la etapa ulterior de reducción del nitro.

Rendimiento: 90%

Punto de fusión: 142°C.

Ejemplo 143

291

Sal de sodio de ácido 4-[(1-metoxi-2-metil-3-indolizinil) carbonil] benzoico

Se agrega a 720 mg. (2,23 mmoles) de 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] benzoato de metilo, compuesto del ejemplo 8) en solución en 15 ml de metanol más 15 ml de dioxano, 2,45 ml de soda 1N y se agita a temperatura ambiente una noche. Se concentra el medio reaccionante bajo presión reducida. Se retoma el residuo cno agua, se lava con éter etílico y se decanta. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 1N y se extrae con diclorometano.

Se lava la fase orgánica con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se btienen 700 mg de un polvo naranja que se pone en suspensión en 20 ml de metanol, luego se agrega un equivalente de soda 1N. La solución obtenida se concentra bajo presión reducida. El residuo se cristaliza en acetona. El producto se filtra, se lava con acetona, luego con éter etílico, se seca y se obtienen 680 mg de polvo amarillo.

Rendimiento (sal de Na): 92%

Punto de fusión > 400°C.

Ejemplos 144 a 157

Procediendo de acuerdo con el procedimiento descripto en el ejemplo 143 se sintetizan los compuestos descriptos en

el siguiente Cuadro IX, por saponificación de la función éster de los compuestos de fórmula Id.

CUADRO IX

Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	Rdt (%)	Sales	Punto de fusión
144	OMe	Me	CO_2H	H	76	Na	218°C
145	OMe	Me	NO_2	CO_2H	85	Na	265°C
146	OMe	Me	NH_2	CO_2H	77	Na	315°C
147	OBn-3-OMe	Me	H	CO_2H	81	Na, $0,7H_2O$	268°C
144	OMe	Me	OMe	CO_2H	87	Na, $1H_2O$	235°C
149	OMe	Me	H	CH_2CO_2H	91	Na, $0,7H_2O$	248°C
150	OMe	Me	CO_2H	NH_2	98	Na, $1H_2O$	258°C
151	OMe	Me	CO_2H	NO_2	83	Na, $0,95H_2O$	164°C
152	OMe	Me	CO_2H	OMe	92	Na, $0,65H_2O$	318°C
153	H	Me	CO_2H	NH_2	95	Na, $1,3H_2O$	300°C
154	OMe	cPr	CO_2H	NH_2	100	Na, $1,75H_2O$	249°C
155	N(Me)COPh-3-OMe	Me	CO_2H	NH_2	77	Na, $3,2H_2O$	230°C
156	NHBn-3-OMe	Me	CO_2H	NH_2	83	Na, $1,15H_2O$	164°C
157	N(Me)Bn-3-OMe	Me	CO_2H	NH_2	78	Na, $1,2H_2O$	211°C

Ejemplo 158

243

Ácido 2-amino- 5-({1-[(3-metoxibenzoil)amino]-2-metilindolizin-3-il} carbonil) benzoico

Se agrega a 3,31 g (6,0 mmoles) de 5-({1-[(3-metoxibenzoil)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)-2-[2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoato de metilo en suspensión en 40 ml de dioxano y 20 ml de metanol, 6,6 ml de una solución de soda (2N). Se calienta el medio reaccionante a reflujo durante 2,5 horas, luego se deja que vuelva a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo obtenido en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Después de la decantación, se acidifica la fase acuosa con una solución molar de ácido clorhídrico. Se filtra el precipitado obtenido, se lava abundantemente con agua y se seca al vacio. Se obtienen 2,4 g de un polvo amarillo.

Rendimiento: 90%

Punto de fusión: 290°C

Sal de Na, monohidrato: Punto de fusión: 265°C.

Ejemplos 159 a 174

Procediendo de acuerdo con el procedimiento descripto anteriormente, se sintetizan los compuestos de fórmula I en la cual A representa -CO- descriptos en el siguiente Cuadro X, por hidrólisis del éster metílico y de la trifluroacetamida de R_3 y R_4 con soda.

244

CUADRO X

Ej.	R_1	R_2	R_3	R_4	Rdt (%)	Sales	Punto de fusión
159	NHCOPh-2,3-OMe	Me	CO_2H	NH_2	75	Na,3,0 H_2O	236°C
160	NHCOPh-2,5-OMe	Me	CO_2H	NH_2	77	Na,2,5 H_2O	265°C
161	NHCOPh-3,4-OMe	Me	CO_2H	NH_2	79	Na,2,0 H_2O	331°C
162	NHCOPh-3,4,5-OMe	Me	CO_2H	NH_2	92	Na, 2,0 H_2O	349°C
163	NHCOPh-3,5-OMe	Me	CO_2H	NH_2	71	Na, 2,0 H_2O	293°C
164	NHCOPh-(3-OMe)4-Me	Me	CO_2H	NH_2	78	Na, 1,0H_2O	277°C
165	NHCOPh-3,4-metilendioxi	Me	CO_2H	NH_2	94	Na, 1,8 H_2O	>400°C
166	NHCOPh(4-Cl)-3-OMe	Me	CO_2H	NH_2	67	Na, 3,0 H_2O	320°C
167	NHCOPh(4-F)3-OMe	Me	CO_2H	NH_2	72	Na, 2,25 H_2O	276°C
168	NHCOPh(4-Cl)2,5-OMe	Me	CO_2H	NH_2	82	Na, 2,5 H_2O	280°C
169	NHCO-,5-indolilo	Me	CO_2H	NH_2	86	Na, 2,8 H_2O	296°C
170	NHCOPh(3-OMe)4-CO_2H	Me	CO_2H	NH_2	74	2Na, 2,5 H_2O	323°C
171	NHCOPh-3-OCF_3	Me	CO_2H	NH_2	76	Na, 1,5 H_2O	321°C
172	NHCOPh-2,4,5-OMe	Me	CO_2H	NH_2	53	Na, 2,5 H_2O	272°C
173	$NHSO_2$Ph-3-OMe	Me	CO_2H	NH_2	50	Na,2 H_2O	238°C
174	NHCONHPh-3-OMe	Me	CO_2H	NH_2	75	Na, 1,2 H_2O	378°C

245

EJEMPLO 175

Se agrega a 2,1 g (5,96 mmoles) de 3-(4-amino-3-metoxibenzoil)-2-metil-1-indolizina carboxilato de etilo en solución en 30 ml de dioxano, 30 ml de soda 2N y se calienta a reflujo durante 20 horas. Se concentra el medio reaccionante bajo presión reducida.

Se retoma el residuo con agua, se lava con éter etílico, se decanta. Se acidifica la fase acuosa a pH 6,5 con una solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1,8 g de un polvo amarillo.
Rendimiento: 93%

Luego se preparan dos sales del compuesto:
Sal de Sodio monohidrato; Punto de fusión: 224°C Clorhidrato; Punto de fusión: 213°C

Ejemplos 176 a 185

Procediendo de acuerdo con la preparación descripta anteriormente, se sintetizan los compuestos descriptos en el siguiente Cuadro XI, por saponificación de la función éster contenida en el substituyente R_1 de los compuestos de fórmula Id, en la cual A representa un radical -CO- con soda.

246

CUADRO XI

Ej.	R_1	R_2	R_3	R_4	Rdt (%)	Sales	Punto de fusión (°C)
176	OCH_2CO_2H	Me	3-OMe	4-NH_2	91	-	227°C
177	$CONHCH_2CO_2H$	Me	3-OMe	4-NH_2	90	Na, 0,95 H_2O	297°C
178	OBn-3-CO_2H	Me	3-OMe	4-NH_2	84	Na, 1,25 H_2O	207°C
179	OBn-4-CO_2H	Me	3-OMe	4-NH_2	76	Na, 0,7 H_2O	216°C
180	CO_2H	C_6H_5	3-OMe	4-NH_2	84	Na, 1,25 H_2O	305°C
181	OBn-2-CO_2H	Me	3-OMe	4-NH_2	100	Na, 1,5 H_2O	Desc.174
182	CO_2H	CF_3	3-OMe	4-NH_2	87	Na, 1 H_2O	330°C
183	CO_2H	H	3-OMe	4-NH_2	90	Na, 1,9 H_2O	254°C
184	CO_2H	Me	3-NH_2	4-NH_2	91	Na, 1 H_2O	225°C
185	NHCOPh-4-CO_2H	Me	OMe	NH_2	48	HCl	256°C

Ejemplo 186

Sal disódico de ácido 3-(4-carboxibenzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxílico

Se agrega a 910 mg (2,49 mmoles) de 3-[4-(metoxicarbonil) benzoil] 2-metil indolizin-1-il carboxilato de etilo en solución en 20 ml de dioxano más 20 ml de etanol, 7,47 ml de soda 1N y se calienta a reflujo durante 6 horas. Se concentra el medio reaccionante bajo presión reducida. Se retoma el residuo con agua, se lava con éter etílico y se decanta. Se acidifica la fase acuosa con de ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 650 mg de un polvo amarillo que se pone en suspensión en 20 ml de metanol, luego se agregan 4,02 ml de soda 1N (2 eq.).

La solución obtenida se concentra bajo presión reducida. Se criatliza el residuo en acetona. El producto se filtra, se lava con acetona, luego con éter etílico y se seca. Se obtienen 700 mg de polvo amarillo.

Rendimiento sal disódica dihidratada: 81%

Punto de fusión > 400°C.

Ejemplos 187 a 191

Procediendo de acuerdo con el ejemplo 186, se sintetizan los compuestos descriptos en el siguiente Cuadro XII, por saponificación de las funciones ésteres contenidas en los substituyentes R1 y R_4 de los compuestos de fórmula I, en la cual A representa un radical -CO-, con soda 1N.

CUADRO XII

Ej.	R_1	R_2	R_3	R_4	Rdt (%)	Sales	Punto de fusión(°C)
187	OCH_2CO_2H	Me	H	CO_2H	90	$2Na, 2H_2O$	400°C
188	CO_2H	Me	OMe	CO_2H	96	$2Na, 5H_2O$	323°C
189	CO_2H	Me	CO_2H	NH_2	82	$2Na, 1,9H_2O$	336°C
190	CO_2H	Me	CO_2H	NO_2	96	$2Na, 2,5H_2O$	321°C
191	CO_2H	Me	CO_2H	OMe	66	$2Na, 1,4H_2O$	310°C

EJEMPLO 192

Clorhidrato de (4-{[3-(dibutilamino) propil]amino} 3-metoxifenil) (1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) metanona.

249

Se agrega a 278,4 mg (2,25 mmoles) de tertiobutilato de potasio en 5 ml de tetrahidrofurano, 700 mg (2,25 mmoles) de (4-amino 3-metoxifenil) (1-metoxi 2-metilindolizin-3-il) metanona, compuesto descripto en el ejemplo 94 disuelto en 5 ml de tetrahidrofurano y se agita 15 minutos a temperatura ambiente.

Se agrega luego 510,5 mg (2,48 mmoles) de cloruro de dibutilaminopropilo en 5 ml de tetrahidrofurano y se lleva a reflujo una noche.

Se enfría el medio reaccionante y se vierte sobre agua, luego se extrae con acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se purifica el producto por cromatografía sobre columna de silice, y se procede a la elución con una mezcla de diclorometano/acetona (9/1) luego (1/1).

Se obtienen 700 mg de una resina anaranjada que se salifica en éter etílico por adición de un equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter etílico.

Los cristales obtenidos se filtran, se lavan con éter etílico y se secan. Se obtiene un polvo anaranjado en forma clorhidrato, 1,25 H_2O.

Rendimiento: 65%

Punto de fusión: 51°C

254

250

Ejemplo 193

Clorhidrato de [3-metoxi 4-(metilamino) fenil] (1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) metanona.

Se obtiene ese compuesto de acuerdo con el mismo modo operatorio que el descripto en el ejemplo 192 por alquilación de la (4-amino 3-metoxifenil) (1-metoxi 2-metilindolizin-3-il) metanona con yoduro de metilo. Se obtiene un polvo amarillo.

Rendimiento: 45%

Punto de fusión: 172°C.

Ejemplo 194

Diclorhidrato de (4-{[3-(dibutilamino) propil] amino} 3-metoxifenil) (1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) metanona

Ese compuesto ha sido obtenido de acuerdo con el mismo modo operatorio que el descripto en el ejemplo 192 por alquilación de (4-amino 3-metoxifenil) (1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) metanona, compuesto del ejemplo 95) con cloruro de dibutilaminopropilo. Se obtiene un polvo anaranjado (diclorhidrato, 1,3 H2O.)

Rendimiento: 37%

Punto de fusión: 158°C

251

Ejemplo 195

2-{2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] anilino} acetato de etilo

Ese compuesto ha sido obtenido de acuerdo con el mismo modo operatorio que el descripto en el ejemplo 192 por alquilación de (4-amino 3-metoxifenil) (1-metoxi 2-metilindolizin-3-il) metanona, compuesto del ejemplo 94 con bromoacetato de etilo. Se obtiene un polvo amarillo.

Rendimiento: 60,5%

Punto de fusión: 125°C

Ejemplo 196

Ácido 2-{2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] anilino} acético

Se agrega a 1 g (2,52 mmoles) de 2-{2-metoxi-4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] anilino} acetato de etilo, compuesto obtenido en el ejemplo 195, en solución en 10 ml de etanol, 3,15 ml de soda 1N y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra el medio reaccionante bajo presión reducida. Se retoma el residuo con agua, se lava con éter etílico y se decanta. Se neutraliza la fase acuosa con de ácido clorhídrico 1N. El precipitado formado se filtra, se lava con agua, se seca, y luego se

256

252

retoma con éter etílico, se filtra y se seca. Se obtiene un polvo amarillo.

Rendimiento: 48,5%

Punto de fusión: 196°C.

Ejemplo 197

2-{2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) carbonil] anilino} acetato de etilo

Se obtiene ese compuesto de acuerdo con el procedimiento descripto en el ejemplo 192 por alquilación de la (4-amino 3-metoxifenil) (1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) metanona, compuesto del ejemplo 95 con bromoacetato de etilo. Se obtiene un polvo amarillo.

Rendimiento: 78%

Punto de fusión: 132°C

Ejemplo 198

Ácido 2-{2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) carbonil] anilino} acético

Se obtiene ese compuesto de acuerdo con el mismo modo operatorio del compuesto del ejemplo 196 por saponificación de 2-{2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) carbonil] anilino} acetato de etilo, compuesto del ejemplo 197 con soda 1N. Se obtiene un polvo amarillo.

252

253

Rendimiento: 80%

Punto de fusión: 206°C

Ejemplo 199

Clorhidrato de 3-(dibutilamino) N-{2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] fenil} propanamida

Se agrega a 2,5 g (8,06 mmoles) de (4-amino 3-metoxifenil) (1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) metanona, compuesto del ejemplo 94, en 20 ml de diclorometano enfriado a 5°C, 2,5 ml (17,7 mmoles) de trietilamina, luego 846 µl (8,86 mmoles) de cloruro de 3-cloropropionilo en solución en 10 ml de diclorometano y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Se lava el medio reaccionante con agua, luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

El residuo obtenido se disuelve en en 40 ml de etanol y se agrega 1,7 g (13,2 mmoles) de dibutilamina, luego se calienta a reflujo durante 7 horas. Se concentra el medio reaccionante bajo presión reducida. Se purifica el producto por cromatografía sobre columna de sílice, y se procede a la elución con una mezcla de diclorometano / metanol (98 : 2). Se obtienen 2,6 g de producto que se salifica por adición de

254

ácido clorhidrico 1N en éter etílico. Se obtiene un polvo amarillo (clorhidrato, 0,25 H_2O).

Rendimiento: 65%

Punto de fusión: 82°C

Ejemplo 200

Clorhidrato de 3-(dibutilamino) *N*-{2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) carbonil] fenil} propanamida

Se obtiene ese producto de acuerdo con el mismo modo operatorio que el descripto en el ejemplo 199 por acilación de la (4-amino 3-metoxifenil) (1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) metanona con cloruro de 3-cloropropionilo, seguida de una aminación con dibutilamina. Se obtiene un polvo amarillo (Clorhidrato, hemihidrato).

Rendimiento: 52%

Punto de fusión: 190°C

Ejemplo 201

***N*-{2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] fenil} acetamida**

Se obtiene ese producto de acuerdo con el mismo modo operatorio que el descripto en el ejemplo 199 por acilación de la (4-amino 3-metoxifenil) (1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) metanona compuesto del ejemplo 94, con cloruro de

255

acetilo. Se purifica el producto por cromatografía flash sobre sílice y se procede a la elución con una mezcla de diclorometano / metanol (99 : 1). Se obtiene un polvo amarillo (0,3 H_2O)

Rendimiento: 73%

Punto de fusión: 180°C

Ejemplo 202

2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] fenilcarbamato de etilo

Se obtiene ese producto de acuerdo con el mismo modo operatorio que el descripto en el ejemplo 199 por acilación de la (4-amino 3-metoxifenil) (1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) metanona con cloroformato de etilo. Se purifica el producto por cromatografía flash sobre sílice, y se procede a la elución con diclorometano. Se obtiene un polvo amarillo.

Rendimiento: 41%

Punto de fusión: 140°C

Ejemplo 203

Clorhidrato de 2-{[3-(dibutilamino) propanoil] 2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] anilino} acetato de etilo

260

256

Se agrega gota a gota a 89,1 mg (2,23 mmoles) de hidruro de sodio, al 60% en dispersión en aceite, en 10 ml de dimetilformamida, 1 g (2,03 mmoles) de 3-(dibutilamino) *N*-{2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] fenil} propanamida, compuesto del ejemplo 199, en solución en 10 ml de dimetilformamida, luego se agita a temperatura ambiente 1 hora. Se agregan luego 247 µl (2,23 mmoles) de bromoacetato de etilo y se agita a temperatura ambiente durante una noche.

Se vierte el medio reaccionante sobre agua y acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el producto por cromatografía flash sobre columna de sílice, y se procede a la elución con una mezcla de diclorometano / metanol (97:3). Se obtienen 850 mg de un aceite que se disuelve en éter etílico y se salifica por adición de un equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter etílico. Se obtienen cristales amarillos (clorhidrato, hidrato) .

Rendimiento: 72%

Punto de fusión: 67°C

257

Ejemplo 204

Clorhidrato de ácido 2-{[3-(dibutilamino) propanoil] 2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] anilino}acético

Se agrega a 340 mg (0,586 mmoles) de 2-{[3-(dibutilamino) propanoil] 2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] anilino} acetate de etilo, obtenido en el ejemplo 203, en solución en 5 ml de etanol, 586 µl de soda 1N y se agita a temperatura ambiente una noche. Se concentra el medio reaccionante bajo presión reducida. Se retoma el residuo con agua, se lava con éter etílico y se decanta. Se neutraliza la fase acuosa con ácido clorhídrico 1N, y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se purifica el producto por cromatografía flash sobre columna de sílice, y se procede a la elución con una mezcla de diclorometano / metanol (8 : 2). Se obtienen 230 mg de un aceite que se disuelve en acetato de etilo y se salifica por adición de un equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter etílico. Se obtiene un polvo amarillo (Clorhidrato, 0,6 H_2O)

Rendimiento: 71%

Punto de fusión: 151°C

268

258

Ejemplo 205

Clorhidrato de 2-{[3-(dibutilamino) propanoil] 2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-fenil-3-indolizinil) carbonil] anilino} acetato de etilo

Se obtiene ese compuesto de acuerdo con el procedimiento descripto en el ejemplo 203 por alquilación de 3-(dibutilamino) *N*-{2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) carbonil] fenil} propanamida, compuesto del ejemplo 200, con bromoacetato de etilo. Después de la salificación con ácido clorhídrico 1N en éter etílico, se obtiene un polvo amarillo (clorhidrato).

Rendimiento: 55%

Punto de fusión: 64°C

Ejemplo 206

Clorhidrato del ácido 2-{[3-(dibutilamino) propanoil] 2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) carbonil] anilino} acético

Se obtiene ese compuesto de acuerdo con el mismo modo operatorio que el del ejemplo 204 por saponificación de 2-{[3-(dibutilamino) propanoil] 2-metoxi 4-[(1-metoxi-2-fenil indolizin-3-il)carbonil] anilino} acetato de etilo, compuesto del ejemplo 205, con soda 1N. Después de la salificación con

259

ácido clorhídrico 1N en éter etílico, se obtiene un polvo amarillo.

Rendimiento: 75%

Punto de fusión: 113°C

Ejemplo 207

Clorhidrato de 2-(dibutilamino) N-(2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] fenil) 1-etanosulfonamida.

Se agrega a 1 g (3,22 mmoles) de (4-amino 3-metoxifenil) (1-metoxi-2-metil indolizin-3-il) metanona en 15 ml de diclorometano, 471,5 µl (3,38 mmoles) de trietilamina, luego 346,9 µl (3,22 mmoles) de cloruro de 2-cloroetilsulfonilo en solución en 5 ml de diclorometano y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se lava el medio reaccionante con agua, luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

El residuo obtenido se disuelve en 10 ml de etanol. Se agregan 375 mg (2,9 mmoles) de dibutilamina y se calienta a reflujo durante 4 horas. Se concentra el medio reaccionante bajo presión reducida. Se purifica el producto por cromatografía sobre columna de sílice, y se procede a la elución con una mezcla de diclorometano / metanol (98 : 2).

260

Se obtiene 1,18 g de producto que se salifica por adición de ácido clorhídrico 1N en éter etílico. Se obtiene un polvo amarillo (clorhidrato, hemihidrato).

Rendimiento: 69%

Punto de fusión: 91°C.

Ejemplo 208

Clorhidrato 2-(dibutilamino) N-{2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) carbonil] fenil} 1-etanosulfonamida

Se obtiene ese compuesto de acuerdo con el mismo modo operatorio del compuesto del ejemplo 207, por sulfonilación de la (4-amino 3-metoxifenil) (1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) metanona con cloruro de 2-cloroetilsulfonilo, seguida de una aminación con dibutilamina. Se obtiene un polvo amarillo (clorhidrato, hemihidrato).

Rendimiento: 63%

Punto de fusión: 111°C.

Ejemplo 209

N-{2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] fenil} metanosulfonamida

Se obtiene ese compuesto de acuerdo con el mismo modo operatorio que el del compuesto del ejemplo 207, por sulfonilación de la (4-amino 3-metoxifenil) (1-metoxi 2-metil

261

indolizin-3-il) metanona con cloruro de metanosulf nilo. Se purifica el producto por cromatografía sobre columna de sílice, y se procede a la elución con una mezcla de tolueno/acetato de etilo (7 : 3). Se obtiene un polvo amarillo.

Rendimiento: 67%

Punto de fusión: 165°C.

Ejemplo 210

3-(3-metoxi 4-[(metilsulfonil) amino] benzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxilato de etilo

Se obtiene ese compuesto de acuerdo con el mismo modo operatorio que el descripto en el ejemplo 207, por sulfonilación de la 3-(4-amino 3-metoxibenzoil), 2-metil indolizin-1-il carboxilato de etilo compuesto del ejemplo 97, con cloruro de metanosulfonilo. Se purifica el producto por cromatografía sobre columna de sílice, y se procede a la elución con una mezcla de tolueno/acetato de etilo (8 : 2). Se obtienen un polvo amarillo.

Rendimiento: 57%

Punto de fusión: 178°C

266

262

Ejemplo 211

Sal de sodio del ácido 3-{3-metoxi 4-[(metilsulfonil) amino] benzoil} 2-metil indolizin-1-il carboxílico

Se agrega a 290 mg (0,675 mmol) de 3-{3-metoxi 4-[(metilsulfonil) amino] benzoil} 2-metil indoliz-1-il carboxilato de etilo en 7 ml de dioxano más 7 ml de agua, 1 ml de lejía de sosa y se calienta a reflujo durante 6 horas.

Se enfría, se vierte sobre agua y se neutraliza con una solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio, luego se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se obtienen 220 mg de un polvo amarillo. El producto se salifica por adición de un equivalente de soda 1N a una suspensión del producto en agua y agitación a temperatura ambiente hasta la disolución.

Luego, se liofiliza la solución obtenida. Se recoge un liofilizado amarillo (sal de Na, 1,85 H_2O).

Rendimiento: 81%

Espectrometría de masa (Modo ES+) ; MH^+ = 403,2

263

Ejemplo 212

Clorhidrato del ácido 2-{{[2-(dibutilamino) etil] sulfonil} 2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] anilino} acético

ETAPA A

2-{{[2-(dibutilamino) etil] sulfonil} 2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] anilino} acetato de bencilo

Se agrega a 400 mg (0,755 mmol) de 2-(dibutilamino) N-{2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] fenil} 1-etanosulfonamida, compuesto del ejemplo 207, en solución en 10 ml de dimetilformamida, 125 mg (0,906 mmol) de carbonato de potasio, luego 142 µl (0,906 mmol) de bromoacetato de bencilo y se calienta a 60°C durante 1 hora. Se vierte el medio reaccionante sobre agua y acetato de etilo.

Se decanta la fase orgánica, se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se purifica el producto por cromatografía flash sobre columna de sílice, y se procede a la elución con una mezcla de diclorometano / metanol (98 : 2). Se obtienen 440 mg de un aceite que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

Rendimiento: 86%

264

ETAPA B

Se agrega a 1) 2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] anilino) acetato de bencilo en 5 ml de etanol, en presencia de 100 mg de Pd/C al 10%, 1,3 ml (12,7 mmol) de ciclohexeno y se lleva a reflujo durante 3 horas. Se enfría el medio reaccionante. Se filtra el catalizador y se concentra bajo presión reducida el filtrado.

Se purifica el producto por cromatografía flash sobre columna de sílice, y se procede a la elución con una mezcla de diclorometano / metanol (9 : 1). Se obtienen 250 mg de un aceite que se disuelve en acetato de etilo y se salifica por adición de un equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter etílico. Se obtiene un polvo naranja (clorhidrato, dihidrato).

Rendimiento: 67%

Point de fusion : 85°C

Ejemplo 213

Clorhidrato de 2-[{[2-(dibutilamino) etil] sulfonil} 2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) carbonil] anilino} acetato de bencilo

Se obtiene ese compuesto de acuerdo con el mismo modo operatorior que el del ejemplo 212, etapa A, por alquilación de 2-(dibutilamino) N-(2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] fenil)-1-etanosulfonamida, con bromoacetato de bencilo.

264

265

Después de la salificación con ácido clorhídrico 1N en éter etílico, se obtiene un polvo amarillo (clorhidrato, hemihidrato).

Rendimiento: 55%

Punto de fusión: 95°C

Ejemplo 214

Clorhidrato del ácido 2-{{[2-(dibutilamino) etil] sulfonil} 2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) carbonil] anilino} acético

Se ha obtenido ese compuesto de acuerdo con el mismo modo operatorio que el del ejemplo 212, etapa B, por hidrogenación de 2-{{[2-(dibutilamino) etil] sulfonil} 2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-fenil indolizin- 3-il) carbonil] anilino}acetato de bencilo, compuesto del ejemplo 213, con ciclohexeno en presencia de Pd/C en etanol. Después de la salificación con ácido clorhídrico 1N en éter etílico, se obtiene un polvo amarillo (clorhidrato, 1,5 H_2O)

Rendimiento: 75%

Punto de fusión: 113°C

Ejemplo 215

266

Estudio del enlace ^{125}I - b-FGF con el Receptor purificado FGF R α IIIc por método de centelleo de proximidad.

Se recubren placas NBS (NBS plate 96 well solid white CORNING 3600) con 100 µl de gelatina al 0,1 % por cavidad, 2 horas a 37°C. Al término de la incubación, se elimina el recubrimiento, se enjuaga y se secan bien las placas. Se distribuye 100 µl de tampón de binding (Tampon Bis Tris 40 mM pH 7,0) en las placas.

Las diluciones de los compuestos de la invención se reparten en las cavidades a razón de 10 µl / cavidad. Se distribuye luego 10 µl /cavidad de b-FGF (AMERSHAM ARM 35050) y 10 µl / cavidad de FGF R α III c (R&D Systems 658 FR). Se agrega luego 10 µl / cavidad de ^{125}I - bFGF (Dupont NEN NEX 268 - Actividad especifica > 70 µCi) y 50 µl / cavidad de las bolillas SPA (AMERSHAM RPQN 00019). Se agita algunos segundos la placa y se la incuba 60 minutos a 37°C y protegida de la luz.

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

Los compuestos de la invención han demostrado una actividad especifica comprendida entre 10^{-6}M y 10^{-9}M.

271

267

Ejemplo 216

Efectos de los compuestos de la fórmula I sobre la proliferación de HUVECs versus 30 ng/ml de b-FGF o 10 ng/ml de a-FGF

Recubrir las placas 24 cavidades (FALCON PRIMARIA) con 200 µl de una solución de fibronectina (50 µg / ml preparada en PBS) / cavidades.

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

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

Disolver los productos y preparar soluciones en DMSO / medio reaccionante que tiene una concentración final de 1 µM final a 10^{-7}M.

Después de la adhesión de las células durante 6 horas a 37 °C en presencia de 5% CO_2, el medio se reemplaza por RPMI 1640 0,1 % SVF + Glutamina +HE.

Para la derivatización, se utiliza como control negativo 0,1 % SFV, como control positivo 0 % SFV y como testigo 0,1 % SFV + 30 ng/ml de b-FGF o 10 ng/ml de a-FGF. Se incuba luego 24 horas a 37 °C en presencia de 5 % CO_2.

278

El segundo día, las células se enjuagan con 1 ml de PBS y 200 µl de tripsina, luego se las recupera en el isotón. Se procede a la numeración (n > 9 µm).

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

Ejemplo 217

Modelo de angiogénesis in-vitro

Preparar los geles distribuyendo en cada cavidad de chamberslide (Biocoat Cellware rat tail collagen, Type I, 8-well culturesides: Becton Dickinson 354630) 160 µl de matrigel diluido al 1/6 (Growth factor reduced Matrigel: Becton Dickinson 356230) en colágeno (Rat Tail Collagène, type I: Becton Dickinson 354236). Dejar gelificar durante 1 hora a 37°C.

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

Estimular con b-FGF (TEBU/Peprotech) 10 ng/ml o a-FGF (TEBU/Peprotech) 10 ng/ml en presencia o no de los productos de la invención durante 24 h a 37°C en presencia de 5% CO_2.

269

Después de 24 horas, fijar las células y colorear la hoja con tricromo de Masson antes de observar en el microscopio objectivo X4 y análisis de imágen (BIOCOM-logiciel Visiolab 2000).

Para la prueba de angiogénesis in vitro inducida por b-FGF o a-FGF, los compuestos de la invención han demostrado una actividad especifica comprendida entre 10^{-7}M y 10^{-11}M.

Ejemplo 218

Modelo de angiogénesis inflamatoria en el ratón

Se requiere laa angiogénesis para el desrrollo de las enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, las IBD, pero también para el desarrollo de tumores sólidos. La formación de nuevos vasos permite no solamente la perfusión de los tejidos patológicos, sino también para el transporte de citoquinas responsables del establecimiento de la cronicidad de la enfermedad.

El modelo descripto por Colville-Nash P et al (*D. JPET.*, 1995, vol 274 n°3, pp1463-1472) permite estudiar agentes farmacológicos susceptibles de modular la aparición de la angiogénesis.

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

270

Se crea un saco de aire sobre la espalda del ratón por inyección subcutánea de 3 ml de aire.

Cuando despiertan, los animales reciben un tratamiento en general por alimentación forzada y reciben una inyección de 0,5 ml de adyuvante de Freund (Sigma) con 0,1 % de aceite de crotón (Sigma) en el saco.

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

Luego se extraen las pieles y se ponen a secar durante 48 horas en una estufa a 56°C. Los tejidos secos se pesan y se ponen en 1,8 ml de tampón digestivo (ditiotreitol 2 mM, Na_2HPO_4 20 mM, EDTA 1 mM, papaína 12U/ml) durante 24 horas.

Se disuelve entonces el colorante en 0,2 ml de NaOH 5M. Se centrifugan las pieles a 2000 g durante 10 min. Los sobrenadantes se filtran sobre membranas de acetato de celulosa 0,2 µm. Los filtrados se leen en un espectrofotómetro a 492 nm. contra una gama étalon de rojo carmín.

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

Los resultados se expresan en valores promedio (± sem). Las diferencias entre los grupos se comparan con una ANOVA

271

seguida de una prueba de Dunnet cuyo grupo de referencia es el grupo "testigo solvente".

Los compuestos de la invención son activos por vía oral en dosis de 0,1 a 100 mg/kg.

EJEMPLO 219

Modelo de angiogénesis MATRIGEL en el ratón.

El modelo descripto por Passaniti and al. (*Laboratory Investigation* (1992) 67 (4) pp519-524) permite estudiar agentes farmacológicos susceptibles de modular la aparición de la angiogénesis especificamente inducida por el bFGF. Matrigel (Beckton Dickinson) mantenido en forma líquida a 4°C se agrega FGF2 (Peprotecch) a razón de 300 ng/ml. Después de homogeneizar, se inyecta la mezcla (0,5 ml) por vía subcutánea en la parte baja de la espalda de ratones negros hembra (C57/Bl6) de 20 g aproximadamente previamente anestesiados con pentobarbital sódico (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animale) por vía intraperitoneal. Los animales se tratan por alimentación forzada. Después de 5 días, los ratones se anestesian nuevamente y se extrae la piel de la parte baja de la espalda, en ese estaado, se evalúa las diferencias cualitativas de vascularización del granuloma (con puntaje) y se fotografían los granulomas.

276

272

Luego se efectúa una dosificación de ADN en los granulomas para cuantificar la celularidad de este. Para esto, los granulomas aislados son digeridos por colagenasa (3 mg/ml) toda una noche a 37°C. Después de centrifugar a 850 g durante 10 min, el sobrenadante se separa y el culote es vuelve a poner en solución en 1,2 ml de tampón PBS que contiene 1 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$ y 5 mM de glucosa. La cantidad de DNA presente se mide con la ayuda de un kit (Cyquant-GR , Molecular probe) siguiendo las instrucciones del proveedor.

Los resultados se expresan en valores promedio (± sem). Las diferencias entre los grupos se prueban con una ANOVA seguida de una prueba de Dunnet cuyo grupo de referencia es el grupo "testigo solvente".

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

277

273

Los compuestos de la invención son activos por vía oral en dosis de 0,1 a 100 mg/kg.

Ejemplo 220

Modelo de angiogénesis tumoral en el ratón

Ese modelo permite estudiar los agentes farmacológicos susceptibles de modular la aparición de la angiogénesis especificamente inducida por el desarrollo tumoral. Se anestesian ratones C56/B16 de 20 g aproximadamente con pentobarbital sódico (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animale) por vía intraperitoneal. Los tumores se establecen por inyección subcutánea en la espalda de células Lewis Lung de ratones a razón de 2 10^5 células/ratón. Después de 5 días, los ratones se tratan todos los días por alimentación forzada. El tamaño de los tumores se mide 2 veces por semana durante 21 días y el volumen tumoral se calcula utilizando la fórmula: $[\pi/6(\omega_1 \times \omega_2 \times \omega_2)]$, donde ω_1 representa el mayor diámetro y ω_2 representa el menor diámetro.

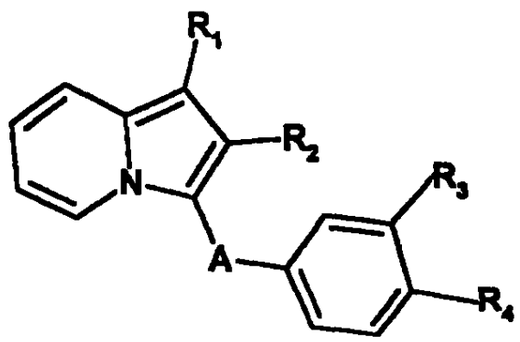
Los resultados se expresan en valores promedio (± sem). Las diferencias entre los grupos se prueban con una ANOVA seguida de una prueba de Dunnet cuyo grupo de referencia es el "testigo solvente".

Los compuestos de la invención son activos por vía oral en dosis de 0,1 a 100 mg/kg.

275

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I,



(I)

en la cual

- R_1 representa un radical hidroxi, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula:
  - $-NR_5R_6$
  - $-NH-SO_2-Alk$
  - $-NH-SO_2-Ph$
  - $-NH-CO-Ph$
  - $-N(Alk)-CO-Ph$
  - $-NH-CO-NH-Ph$
  - $-NH-CO-Alk$
  - $-NH-CO_2-Alk$
  - $-O-(CH_2)_n-cAlk$

280

276

- -O-Alk-$COOR_7$
- -O-Alk-O-R_8
- -O-Alk-OH
- -O-Alk-$C(NH_2)$:NOH
- -O-Alk-NR_5R_6
- -O-Alk-CN
- -O-$(CH_2)_n$-Ph
- -O-Alk-CO-NR_5R_6
- -CO-NH-$(CH_2)_m$-$COOR_7$
- -CO-NH-Alk

en las cuales

- Alk representa un radical alquilo o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono,
- cAlk representa un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- n representa un número entero de 0 a 5,
- m representa un número entero de 1 a 5,
- R_5 y R_6 idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- R_7 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

277

- R_8 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical -CO-Alk,
- Ph representa un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, por uno o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,

- R_2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical de halogenuro de alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que comprende 3 a 5 átomos de halógeno, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,
- A representa un radical -CO-, -SO- o $-SO_2-$,
- R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos

282

278

de carbono, un radical hidroxi, un radical nitro, un radical hidroxiamino, un radical de fórmula

- $-Alk-COOR_7$
- $-NR_5R_6$
- $-NH-Alk-COOR_7$
- $-NH-COO-Alk$
- $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$
- $-N(R_{11})-SO_2-Alk$
- $-N(R_{11})-Alk-NR_5R_6$
- $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$
- $-N(R_{11})-CO-Alk$
- $-N(R_{11})-CO-CF_3$
- $-NH-Alk-HetN$
- $-O-Alk-NR_9R_{10}$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-O-Alk-HetN$

en los cuales n, m, Alk, R_5, R_6, y R_7, tienen la significación dada precedentemente para R_1 y

- R_9 y R_{10} idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical $-Alk-COOR_{12}$ donde R_{12} representa un átomo de

285

hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

- HetN representa un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprenden al menos un átomo de nitrógeno y eventualmente otro heteroátomo elegido entre el nitrógeno y el oxígeno

o R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo insaturado de 5 a 6 eslabones,

a condición, no obstante, de que cuando R_3 representa un radical alcoxi y R_4 representa un radical -O-Alk-NR_9R_{10} o un radical hidroxi, R_1 no representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi, eventualmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de fórmula 1, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual

- R_1 un radical hidroxi, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula:
  - $-NR_5R_6$
  - $-NH-SO_2-Alk$
  - $-NH-SO_2-Ph$
  - $-NH-CO-Ph$

280

- -N(Alk)-CO-Ph
- -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- $-NH-CO_2-Alk$
- $-O-(CH_2)_n-cAlk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- -O-Alk-OH
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- -O-Alk-CN
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- -CO-NH-Alk

en las cuales

- Alk representa un radical alquilo o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono,
- cAlk representa un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- n representa un número entero de 0 a 5,
- m representa un número entero de 1 a 5,
- R_5 y R_6 idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo

281

lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

- R_7 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_8 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical -CO-Alk
- Ph representa un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,

- R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical trifluorometilo, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, por uno o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,
- A representa un radical -CO-, $-SO_2-$,
- R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un

282

radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, un radical nitro, un radical hidroxiamino, un radical de fórmula

- -Alk-$COOR_7$
- -NR_5R_6
- -NH-Alk-$COOR_7$
- -NH-COO-Alk
- -$N(R_{11})$-SO_2-Alk-NR_9R_{10}
- -$N(R_{11})$-SO_2-Alk
- -$N(R_{11})$-Alk-NR_5R_6
- -$N(R_{11})$-CO-Alk-NR_9R_{10}
- -$N(R_{11})$-CO-Alk
- -$N(R_{11})$-CO-CF_3
- -NH-Alk-HetN

en los cuales n, m, Alk, R_5, R_6, y R_7, tienen la significación dada precedentemente para R_1 y

- R_9 y R_{10} idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical -Alk-$COOR_{12}$ donde R_{12} representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

~~287~~

- HetN representa un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprenden al menos un átomo de nitrógeno y eventualmente otro heteroátomo elegido entre el nitrógeno y el oxigeno

eventualmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos de fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la cual

- R_1 representa un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical -O-Alk-COOH en la cual Alk representa un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical de fórmula -O-Alk-Ph en la cual Alk representa un radical alquileno de 1 a 5 átomos de carbono y Ph representa un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno o por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o por uno o varios radicales carboxi, un radical de fórmula -NH-CO-Ph, un radical de fórmula $-NH-SO_2-Ph$ o un radical de fórmula -NH-CO-NH-Ph,
- R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- A representa un radical -CO-,

- R_3 y R_4 diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,

eventualmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

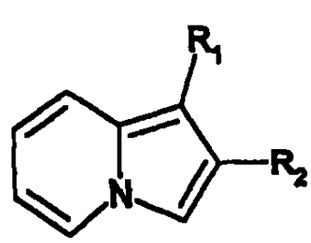
4. Compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque se elige entre los siguientes compuestos:
   - (4-amino-3-metoxi fenil)(1-metoxi -2-metil indolizin-3-il) metanona
   - ácido 3-(4-amino -3-metoxi benzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxilico
   - ácido 2-{[3-(4-amino -3-metoxibenzoil) 2-metil indolizin-1-il] oxi} acético
   - (4-amino -3-metoxi fenil) {1-[(4-clorobencil) oxi] - 2-metilindolizin-3-il} metanona
   - (4-amino -3-metoxi fenil) {1-[(3-metoxibencil) oxi] - 2-metilindolizin-3-il} metanona
   - ácido 4-({[3- (4-amino - 3-metoxi benzoil) 2-metil indolizin-1-il] oxi} metil) benzoico
   - ácido 3-(4-carboxibenzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxilico

- 3-[(1-metoxi -2-metil indolizin-3-il carbonil] benzoato de metilo
- ácido 4-[(1-metoxi - -2-metil indolizin -3-il) carbonil] benzoico
- ácido 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il) carbonil] benzoico
- ácido 2-amino-5-({1-[(3-metoxibenzoil) amino]-2-metilindolizin-3-il} carbonil) benzoico
- ácido 2-amino-5-({2-metil-1-[(3,4,5-trimetoxibenzoil)amino] indolizin-3-il} carbonil) benzoico
- ácido 2-amino-5-({1-[[(3-metoxifenil) sulfonil] amino}-2-metilindolizin-3-il} carbonil) benzoico

eventualmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque

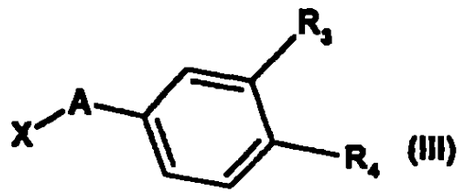
A) se condensa un derivado de indolizina de fórmula II,



(II)

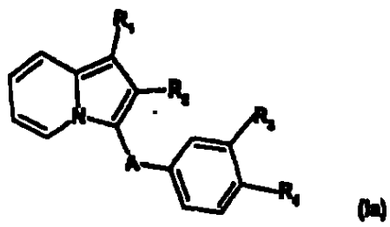
290

en la cual R_1 y R_2 tienen la significación dada para la fórmula I pero R_2 no representa un átomo de hidrógeno o un radical de halogenuro de alquilo, es condensado con un derivado de fórmula III,

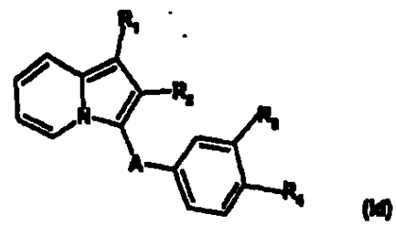


(III)

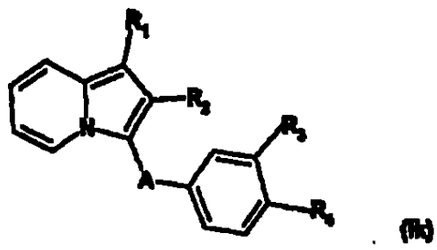
en la cual X representa un átomo de halógeno y R_3 y R_4, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical nitro, un radical trifluoroacetamido, o un radical alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, para obtener los compuesto de fórmula Ia, Id o Ik,


(Ia)

R_3 y/o R_4 = $-NO_2$


(Id)

R_3 y/o R_4 = $-CO_2$Alquilo

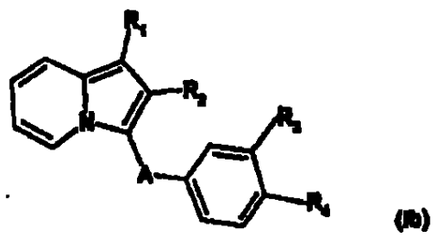


(Ia)

R_3 y/o R_4 = $-NH-COCF_3$

y luego,

a) se someten los compuestos de fórmula Ia a una reducción para obtener los compuestos de fórmula Ib,



(Ib)

R_3 y/o R_4 = $-NH_2$

en la cual R_3 y/o R_4 representan un radical amino, los compuestos de fórmula Ib los cuales luego

- se someten a la acción de un halogenuro de alquilo para obtener los compuestos de fórmula I para las cuales R_4 y/o R_3 representan un radical NR_5R_6 (en el cual R_5 representan un átomo de hidrógeno y R_6 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono) y un

radical -NH-Alk-NR_5R_6 o un radical -NH-Alk-$COOR_7$ (en el cual R_7 no representa un átomo de hidrógeno) a partir del cual se obtienen por una saponificación ulterior los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -NH-Alk-$COOR_7$ en la cual R_7 representa un átomo de hidrógeno,

o

- se someten a una acilación para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -NH-CO-Alk, o un radical -NH-CO-Alk-NR_9R_{10}, los cuales se someten luego a una alquilación para obtener un radical -$N(R_{11})$-CO-Alk o un radical -$N(R_{11})$-CO- (Alk-NR_9 R_{10}, donde R_{11} representa un radical -Alk-$COOR_{12}$ en el cual R_{12} no representa un átomo de hidrógeno, y esos últimos compuestos se someten luego eventualmente a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -$N(R_{11})$-CO-Alk o un radical -$N(R_{11})$-CO-Alk-NR_8R_{17} donde R_{17} representa un radical -Alk-COOH,

o

- se someten a una sulfonilación, para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3

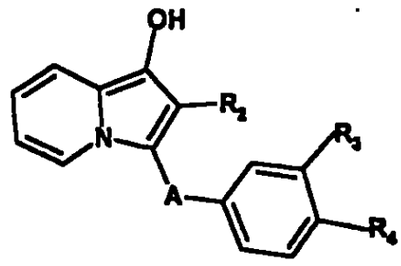
representan un radical -NH-SO_2-Alk o un radical -NH-SO_2- Alk-NR_9R_{10}, los cuales se someten luego a una alquilación para obtener un radical -N(R_{11})-SO_2-Alk o un radical -N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}, donde R_{11} representa un radical -Alk-$COOR_{12}$ en el cual R_{12} no representa un átomo de hidrógeno, y esos últimos compuestos se someten luego eventualmente a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_1 y/o R_3 representan un radical -N(R_{11})-SO_2-Alk o un radical -N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9 R_{10} donde R_{11} representa un radical -Alk- COOH

b) se someten los compuestos de fórmula Id en la cual R_3 y/o R_4 representan un radical alcoxicarbonilo a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R3 y/o R_4 representa un radical carboxi. o

c) cuando R_1 representa un radical benciloxi, los compuestos de fórmula Ia se someten a la acción del ácido trifluoroacético o los compuestos de fórmula Id a una hidrogenación, para obtener los compuestos de fórmula If,

294

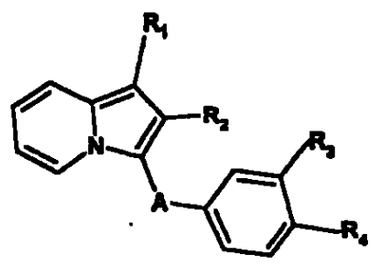
290



(If)

en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente,

y luego se someten los compuestos de fórmula If a una O-alquilación para obtener los compuestos de fórmula Ig,



(Ig)

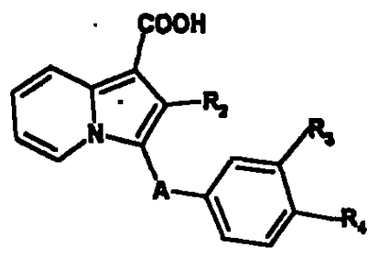
en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente, y R_1 representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical -O-$(CH_2)_n$-cAlk, un radical -O-Alk-$COOR_7$, un radical -O-Alk-NR5R6 un radical -O-(CH2)n-Ph, o un radical -O-Alk-O- R_8 que, cuando R_8 representa un radical -COCH3 puede dar por saponificación ulterior un radical -O-Alk-OH- o un,

295

radical -O-Alk-CN que por tratamiento con hidroxilamina conduce a un radical $-O-Alk-C(NH_2)=NOH$,

o

d) cuando R_1 representa un radical alcoxicarbonilo, los compuestos de fórmula Ia se someten a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula Ih,



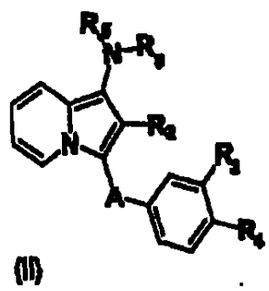
(Ih)

en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente, los que luego se someten a la acción de un derivado de amina para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa un radical -CO-NH-Alk o a la acción de un derivado de aminoácido para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa un radical $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$

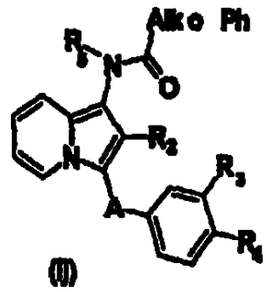
o

e) cuando R_1 representa un radical -NH-CO_2tButilo, los compuestos de fórmula Ia o Id se someten

- o bien a una alquilación seguida de una desprotección y de una eventual segunda alquilación para obtener los compuestos de fórmula Ii,
- o bien a una desprotección seguida de una acilación para obtener los compuestos de fórmula Ij en la cual R_5 representa un átomo de hidrógeno, seguida de una eventual alquilación para obtener los compuestos de fórmula Ij en la cual R_5 representa un radical alquilo



(II)



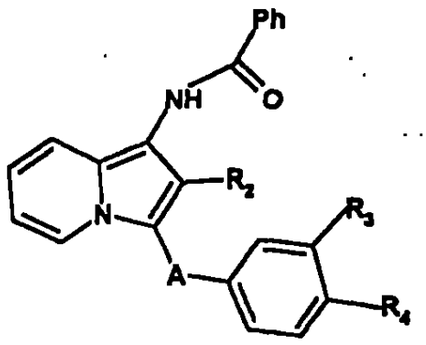
(III)

o

f) cuando R_1 representa un radical -NH-CO_2tButilo, los compuestos de fórmula Ik se someten

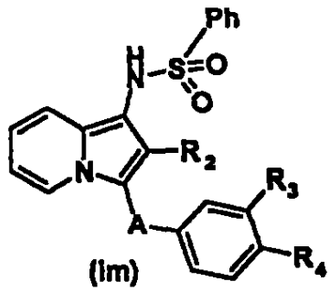
- o bien a una desprotección seguida de una acilación para obtener los compuestos de fórmula Il

293



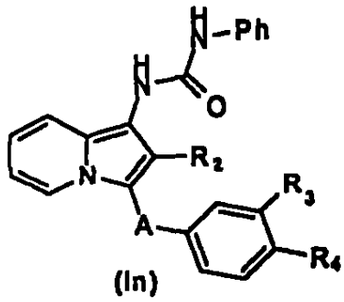
(II)

• o bien a una desprotección seguida de una sulfonilación para obtener los compuestos de fórmula Im



(Im)

• o bien a una desprotección seguida de un tratamiento por medio de un fenilisocianato para obtener los compuestos de fórmula In



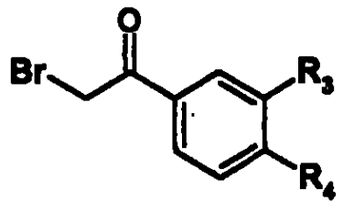
(In)

298

294

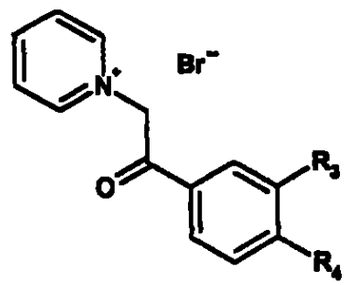
o

B) cuando R_1 representa un grupo electroatractor, R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical de halogenuro de alquilo y A representa un radical -CO-, se hace reaccionar piridina con una bromoacetofenona de fórmula IV,



(IV)

para obtener los compuestos de fórmula V,



(V).

los cuales se someten luego a una cicloadición 1,3-dipolar con acrilato de etilo o un derivado halogenado de crotonato de etilo en presencia de un oxidante para

obtener los compuestos de fórmula Ia en la cual R_1 representa un radical etoxicarbonilo y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical un radical de halogenuro de alquilo.

6. Composición farmacéutica **caracterizada** porque contiene como principio activo un compuesto de fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, eventualmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados.
7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de las enfermedades que requieren una modulación de los b-FGF's.
8. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de los carcinomas que tienen un grado de vascularización importantes tales como el carcinoma de pulmón, mama, próstata y esófago, de los cánceres que inducen metástasis tales como el cáncer de colon y el cáncer de estómago, los melanomas, los gliomas, los linfomas y las leucemias.
9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares tales como la ateroesclerosis, la restenosis posterior a una

angioplastia, las enfermedades relacionadas con las complicaciones que surgen luego de la implantación de prótesis endovasculares y/o de cirugía de puentes aortocoronarios o de otros injertos vasculares, de la hipertrofia cardíaca, o de las complicaciones vasculares de la diabetes como las retinopatías diabéticas.

10. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide o las IBD.

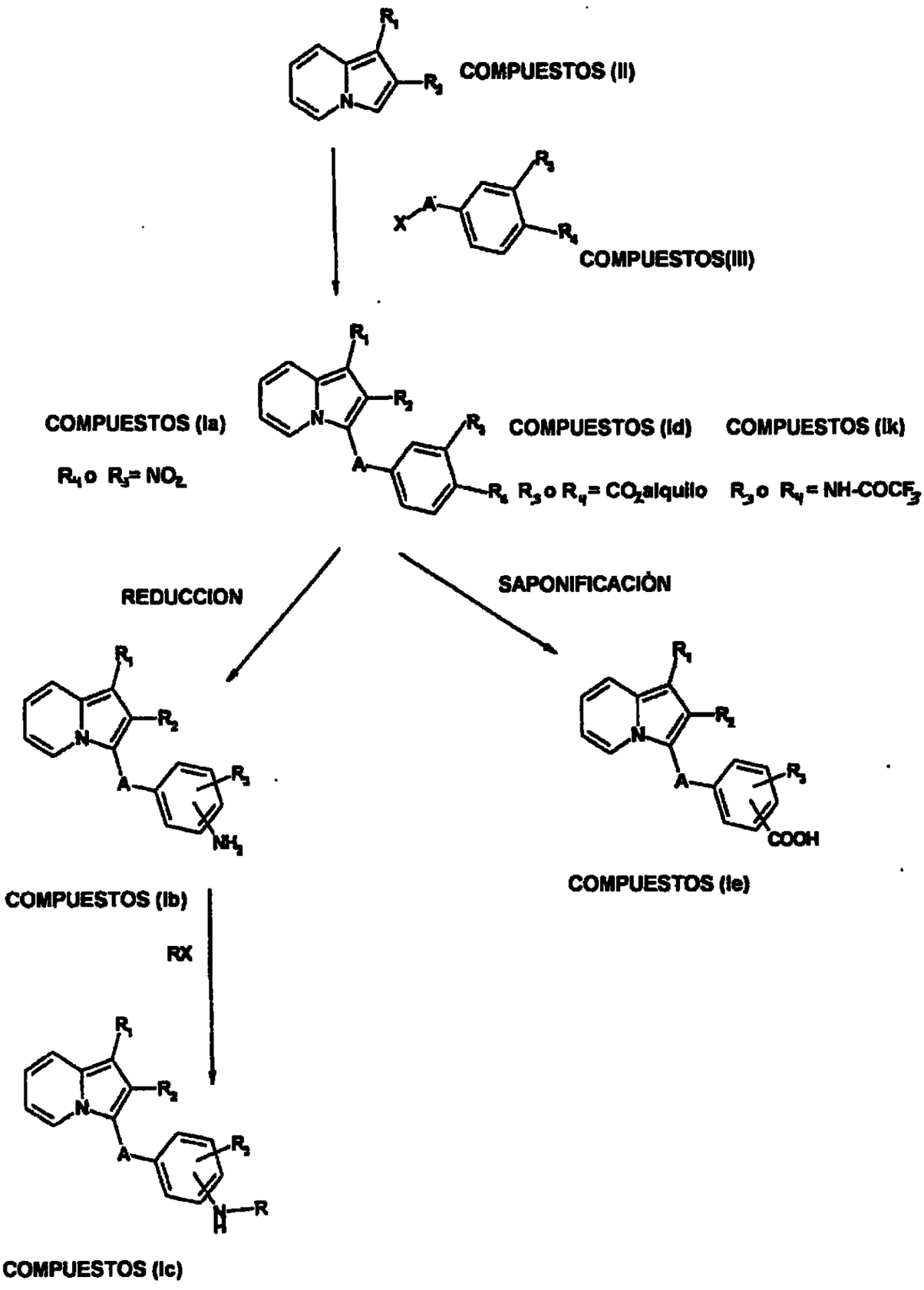
11. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de las acondroplasias (ACH), de las hipocondroplasias (HCH) y de las TD (displasias tanatofóricas).

12. Utilización de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de una composición farmacéutica **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de las enfermedades que requieren una modulación de los b-FGF's.

297

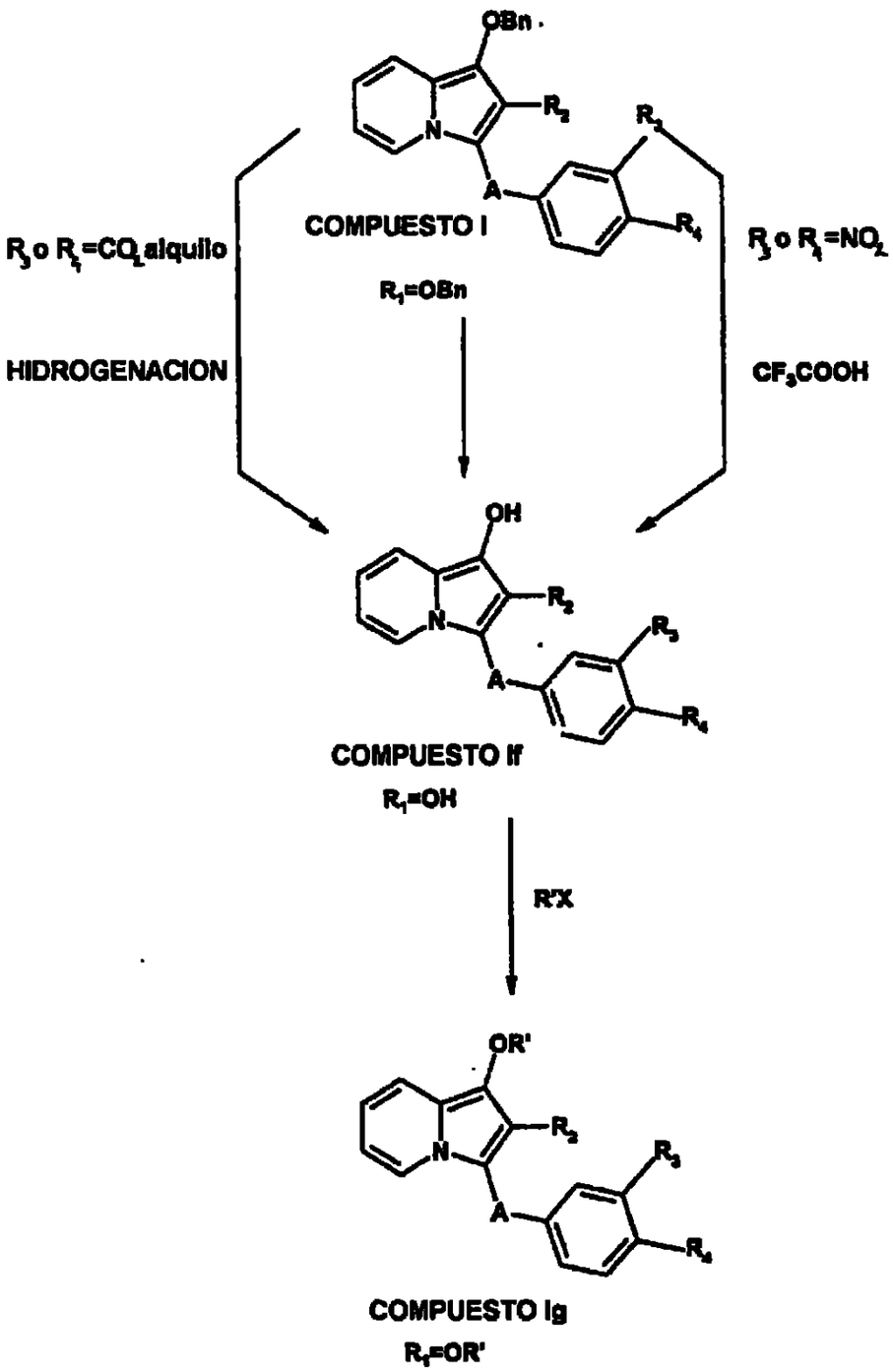
FIGURA 1

ESQUEMA GENERAL DE SINTESIS



302

FIGURA 2


OBn
R2
R3
N
A
R4
COMPUESTO I
R1=OBn
R3 o R4=CO2alquilo
HIDROGENACION
R3 o R4=NO2
CF3COOH
OH
COMPUESTO If
R1=OH
R'X
OR'
COMPUESTO Ig
R1=OR'

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04098197 00000000 Folios: 383
Fecha (AMD): 2004-10-01 16:22:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

299

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 1
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] ✓ INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020

Bogotá D C

300

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA
Apoderado
SANOFI SINTHELABO

Oficio N° 66344

ASUNTO:

Radicación N°	**04-98197**
Solicitud internacional	**PCT/FR03/01030**
Fecha inicio fase nacional	**2004-11-02**
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
08 OCT. 2004
202063