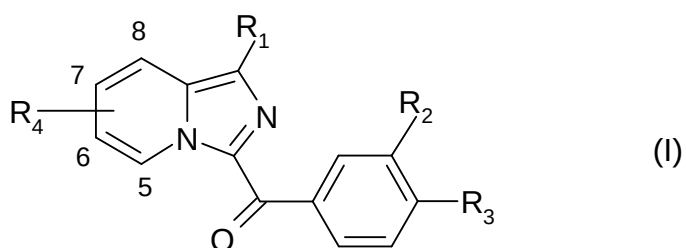


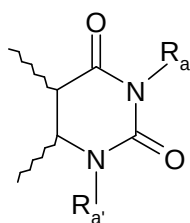
Resumen descriptivo

La invención se refiere a compuestos que responden a la fórmula (I):

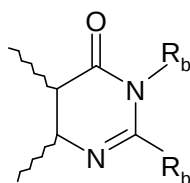


en la que

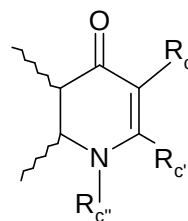
- R_2 y R_3 forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a una de las fórmulas (A), (B) o (C) siguientes:



(A)



(B)



(C)

en las que los trazos ondulados representan el núcleo fenilo al que están unidos R_2 y R_3 .

Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Effective as of 6 July 2010, for value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to **Sanofi** (Assignee), 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No. FR2010/045, and entitled

IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND
THERAPEUTIC USE THEREOF

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

Priority Application Filing Date: 6 July 2010

Priority Application No.: 1055475

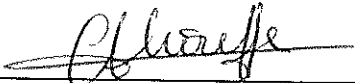
and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on the above applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said priority application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at Toulouse France on this 1st day of September, 2011.
(City, State and Nation)

Signature: 

Inventor's Name: ALCOUFFE Chantal

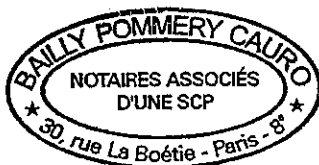
Residential Address: c/o Sanofi,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

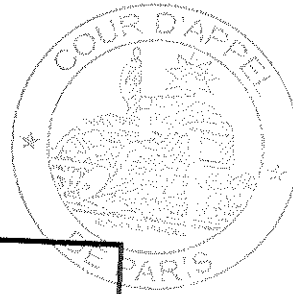
Witnessed by:

M^{re} Antoine BAILLY
Certifie le présent document
Conforme à l'original
qui lui a été présenté

MARTIN Valérie

JEANNOT FREDERIC





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par... *M^e BAILLY*

3. agissant en qualité de... **Notaire**

4. est revêtu du sceau/timbre de... **Son étude**

Attesté

5. à Paris

6. le... **07 DEC. 2012**

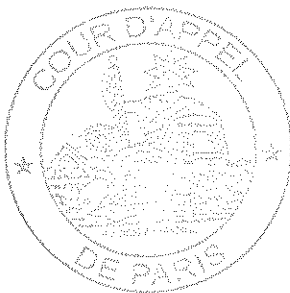
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° **81572**

9. Sceau : *Michel*

10. Signature *Michel*

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



Signed at _____ on this 30 day of AUGUST, 2011.
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]
Inventor's Name: KIRSCH Reinhard
Residential Address: c/o Sanofi,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

[Signature]

[Signature]

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2011.
(City, State and Nation)

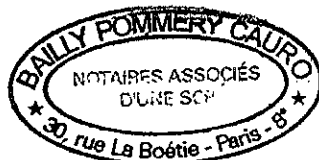
Signature: _____
Inventor's Name: HERBERT Corentin
Residential Address: c/o Sanofi,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2011.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: LASSALLE Gilbert
Residential Address: c/o Sanofi,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:



Signed at _____ on this _____ day of _____, 2011.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: KIRSCH Reinhard
Residential Address: c/o Sanofi,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

Signed at TOULOUSE FRANCE on this 16th day of August, 2011.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: HERBERT Corentin
Residential Address: c/o Sanofi,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

Valérie VIN Antoine ALAM

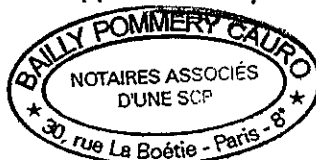
Signed at TOULOUSE, FRANCE on this 5th day of September, 2011.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: LASSALLE Gilbert
Residential Address: c/o Sanofi,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

MARTIN Valérie Sauzon Christophe

Je soussigné, M^e **Antoine BAILLY**
Notaire Associé à Paris, certifie la
signature de Madame Chantal **ALCOUFFE** et
Messieurs Corentin **HERBERT**, Gilbert **LASSALLE**
apposée sur le présent document



CESIÓN Y ACUERDO

Efectivo a partir del 6 de julio de 2010, por remuneración recibida y con la intención de que este acuerdo sea legalmente vinculante, yo/nosotros, el o los suscrito(s) inventor(es) conjunto(s) (Cedente(s)), vendo, cedo y transfiero a **Sanofi** (Cesionario), domiciliado en 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCIA, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de los derechos, títulos e intereses relacionados en y sobre mi/nuestro invento y cualquier mejora al mismo para todos los países del mundo, en relación y sobre la solicitud de Cartas Patente, con el asignado expediente de abogado No.FR2010/045, y titulada

DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINA, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y USO TERAPÉUTICO DE LOS MISMOS

y para todas las solicitudes patente que reivindiquen prioridad o se deriven de dichas solicitudes de prioridad:

Fecha de presentación de solicitud de prioridad: 6 de julio de 2010

Solicitud de prioridad No.: 1055475

y todos los derechos y privilegios, incluyendo todos y cualquiera de los beneficios de acuerdo a la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad basado en las solicitudes anteriores y bajo todas las Cartas Patente que sean concedidas como resultado de las mismas, y todos los derechos, títulos e intereses en y sobre cada solicitud de patente presentada o por presentar sobre dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluyendo continuaciones, divisiones, renovaciones, prórrogas, y cualquier solicitud de sustitución de la misma, y todas y cualquiera de las patentes que sean emitidas a partir de las mismas, así como todas las reemisiones, patentes transitorias o extensiones y derechos de exclusividad gubernamental sobre las mismas.

Yo/nosotros autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes conceder y expedir todas y cualquiera de las patentes de dicha invención a dicho cesionario o su sucesor, cesionario y representantes legales, o a aquellas personas que dicho cedente pueda designar.

Yo/nosotros acordamos, a solicitud, y sin cargo a dicho cesionario pero a sus expensas, firmar todos los documentos, prestar todos los juramentos correspondientes, y realizar todos los actos necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las patentes de dicha invención en todos o cualquiera de los países y conferir plena titularidad sobre las mismas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o personas designadas.

Yo/nosotros acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad aquí transferidas están libres de todo gravamen, y que yo/nosotros estoy en todo mi derecho a transferir los mismos de la manera aquí expresada.

Firmado en TOLOSA, FRANCIA el 1° día de septiembre de 2011.

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: (Firma ilegible)

Nombre del inventor: ALCOUFFE Chantal

Dirección de residencia: c/o Sanofi,

Departamento patentes,
174 avenue de France
75013 PARIS, FRANCIA

Atestiguado por:

MARTIN Valérie

(Firma ilegible)

JEANNOT FREDERIC

(Firma ilegible)

Firmado en _____ el 30° día de agosto de 2011.

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: (Firma ilegible)

Nombre del inventor: KIRSCH Reinhard

Dirección de residencia: c/o Sanofi,
Departamento patentes,
174 avenue de France
75013 PARIS, FRANCIA

Atestiguado por:

(Firma ilegible)

(Firma ilegible)

Firmado en TOLOSA, FRANCIA el 16° día de agosto de 2011.

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: (Firma ilegible)

Nombre del inventor: HERBERT Corentin

Dirección de residencia: c/o Sanofi,
Departamento patentes,
174 avenue de France
75013 PARIS, FRANCIA

Atestiguado por:

Valérie VIN (Firma ilegible)

Antoine ALAM (Firma ilegible)

Firmado en TOLOSA, FRANCIA el 5° día de septiembre de 2011.

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: (Firma ilegible)

Nombre del inventor: LASSALLE Gilbert

Dirección de residencia: c/o Sanofi,
Departamento patentes,

174 avenue de France
75013 PARIS, FRANCIA

Atestiguado por:

MARTIN Valérie (Firma ilegible)

BOLDRON Christophe (Firma ilegible)

El Señor Antoine BAILLY certifica que el presente documento está conforme con el original que tuvo a la vista. Firma ilegible del Notario.

Sello en tinta: Bailly – Pommery – Cauro, Notarios Asociados de una SCP – 30, rue de la Boétie – Paris 8°.

Sello seco: Antoine BAILLY, Notario Asociado en Paris – República Francesa.

Sello en tinta:

Yo, el abajo firmante Sr. Antoine BAILLY

Notario Asociado en París, certifico materialmente la firma de la señora Chantal ALCOUFFE y los señores Corentin HERBERT, Gilbert LASSALLE que aparecen en el presente documento.

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa

El presente documento público

2. - ha sido firmado por Antoine BAILLY

3. - obrando en calidad de Notario

4. - con sello de su despacho

CERTIFICADO

5. - En Paris

6. - El 07 de Diciembre de 2012

7. - Por el Fiscal General del Tribunal Superior de Paris

8. - Bajo el número **81572**
9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa.
10. - Firma ilegible del Señor Michel LERNOUT, funcionario del Ministerio Público.

JJT\JJT\ID-233334\WPCL0751

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LE COUPANEC, Pascale
Nony
3 rue de Penthièvre
F-75008 Paris
FRANCE

Date of mailing (day/month/year) 12 December 2012 (12.12.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference BR93631SEge	
International application No. PCT/IB2011/052954	International filing date (day/month/year) 04 July 2011 (04.07.2011)

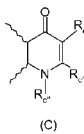
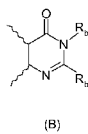
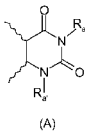
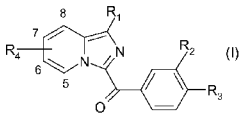
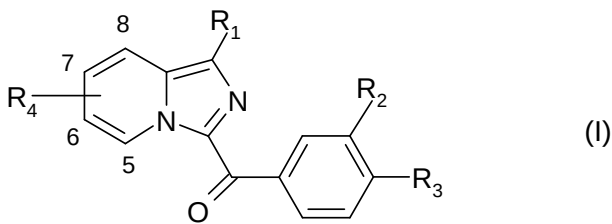
1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative										
Name and Address SANOFI 174 avenue de France F-PARIS 75013 France	State of Nationality FR	State of Residence FR								
	Telephone No.									
	Facsimile No.									
	E-mail address									
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence										
Name and Address SANOFI 54 rue de la Boétie F-75008 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR								
	Telephone No.									
	Facsimile No.									
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized									
3. Further observations, if necessary:										
4. A copy of this notification has been sent to: <table><tr><td>☐ the receiving Office</td><td>☐ the International Preliminary Examining Authority</td></tr><tr><td>☐ the International Searching Authority</td><td>☒ the designated Offices concerned</td></tr><tr><td>☐ the Authority(ies) specified for supplementary search</td><td>☐ the elected Offices concerned</td></tr><tr><td></td><td>☐ other:</td></tr></table>			☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned		☐ other:
☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority									
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned									
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned									
	☐ other:									

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Lambert Jean-Francois e-mail ro.ib@wipo.int Telephone No. +4122 338 8717
---	--

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 471/004	
22) Fecha de solicitud:		(71)Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 1055475	(32) Fecha 2010/07/06	(33) País FR
		(72) Inventor(es) CHANTAL ALCOUFFE Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2013/02/06		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/01/12
	Fecha de presentación de la solicitud: 2011/07/04		N° publicación: WO 2012/004732
	No. de solicitud PCT/IB2011/052954		
(54) Titulo: DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA			

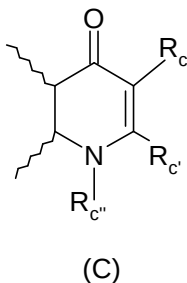
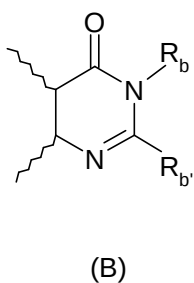
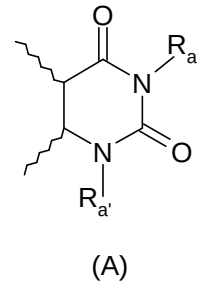
Resumen:

La invención se refiere a compuestos que responden a la fórmula (I):



en la que

- R₂ y R₃ forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a una de las fórmulas (A), (B) o (C) siguientes:

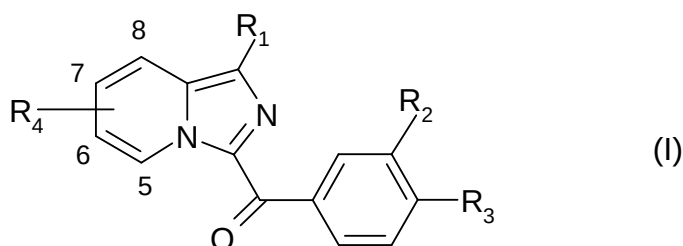


en las que los trazos ondulados representan el núcleo fenilo al que están unidos R₂ y R₃.

Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5 en la que:

- R₁ representa

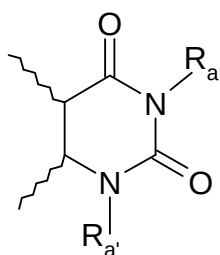
- . un átomo de hidrógeno o de halógeno,
- . un grupo alquilo sustituido opcionalmente con -COOR₅,
- . un grupo alquenilo sustituido opcionalmente con -COOR₅,
- . un grupo -COOR₅, -CONR₅R₆,
- . un grupo -NR₅COR₆, -NR₅-SO₂R₆,

o

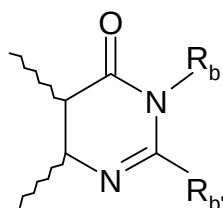
. un grupo arilo, en particular fenilo, o heteroarilo, estando dicho grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre: los átomos de halógeno, los grupos alquilos, los grupos cicloalquilos, -COOR₅, -CF₃, -OCF₃, -CN, -C(NH₂)NOH, -OR₅, -O-Alk-COOR₅, -O-Alk-NR₅R₆, -O-Alk-NR₇R₈, -Alk-OR₅, -Alk-COOR₅, -CONR₅R₆, -CO-NR₅-OR₆, -CO-NR₅-SO₂R₆, -CONR₅-Alk-NR₅R₆, -CONR₅-Alk-NR₇R₈, -Alk-NR₅R₆, -NR₅R₆, -NC(O)N(CH₃)₂, -CO-Alk, -CO(OAlk)_nOH, COO-AlkNR₅R₆, COO-AlkNR₇R₈ y los grupos heteroarilos de 5 eslabones, estando dichos grupos heteroarilos sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos alquilos, -CF₃, -CN, -COOR₅, -Alk-OR₅, -Alk-COOR₅, -CONR₅R₆, -CONR₇R₈, -CO-NR₅-OR₆, -CO-NR₅-SO₂R₆ y -NR₅R₆, -Alk-NR₅R₆, o con un grupo hidroxilo o con un átomo de oxígeno,

- n es un número entero que va de 1 a 3;

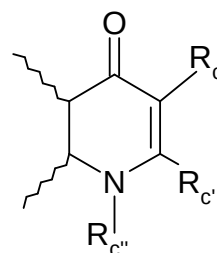
- R₂ y R₃ forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a una de las fórmulas (A), (B) o (C) siguientes:



(A)



(B)



(C)

en las que los trazos ondulados representan el núcleo fenilo al que están unidos R_2 y R_3 y:

. R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, halógenoalquilo, $-\text{Alk}-\text{CF}_3$, $-\text{Alk}-\text{COOR}_5$, $-\text{Alk}'-\text{COOR}_5$, $-\text{Alk}-\text{CONR}_5\text{R}_6$,
 5 $-\text{Alk}'-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{Alk}-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{AlkCONR}_5-\text{OR}_6$, $-\text{Alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$,
 $-\text{Alk}-\text{cicloalquilo}$, $-\text{Alk}-\text{O}-\text{R}_5$, $-\text{Alk}-\text{S}-\text{R}_5$, $-\text{Alk}-\text{CN}$, $-\text{OR}_5$, $-\text{OAlkCOOR}_5$, $-\text{NR}_5\text{R}_6$,
 $-\text{NR}_5-\text{COOR}_6$, $-\text{Alk}-\text{arilo}$, $-\text{Alk}-\text{O}-\text{arilo}$, $-\text{Alk}-\text{O}-\text{heteroarilo}$, $-\text{Alk}-\text{heteroarilo}$ o heteroarilo en
 el que el grupo arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o varios
 10 átomos de halógeno y/o grupos alquilos, cicloalquilos, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}-\text{R}_5$ o $-\text{S}-\text{R}_5$,

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

. R_b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o
 15 $-\text{Alk}-\text{COOR}_5$,

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

. R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}_5$,
 $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{CO}-\text{NR}_5-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CONR}_5-\text{Alk}-\text{OR}_5$,
 20 $-\text{CONR}_5\text{SO}_2\text{R}_5$, o $-\text{Alk}-\text{arilo}$, $-\text{Alk}-\text{heteroarilo}$, en el que el grupo arilo o heteroarilo está
 sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno y/o grupos alquilos,
 cicloalquilos, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}-\text{alquilo}$ o $-\text{S}-\text{alquilo}$,

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

. $R_{c''}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno, halógenoalquilo, cicloalquilo, $-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{Alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{Alk}-\text{OR}_5$, $-\text{Alk}-\text{SR}_5$,
 25

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

. un átomo de hidrógeno,

. un grupo $-\text{COOR}_5$,

. un grupo $-\text{CO}-\text{NR}_5-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$,

30 . un grupo $-\text{CO}-\text{NR}_5-\text{Alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$ o

- . un grupo -CO-NR₅-Alk-OR₆,
- R₅ y R₆ , idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos halógenoalquilos o grupos alquilos, grupos cicloalquilos, un grupo Ms,
 - R₇ y R₈ , idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilos o fenilos, o bien R₇ y R₈ forman conjuntamente un ciclo saturado de 3 a 8 eslabones que puede contener opcionalmente un heteroátomo,
 - Alk representa una cadena alquileo lineal o ramificada, y
 - Alk' representa una cadena alquileo lineal, ramificada, cíclica o parcialmente cíclica,
- 10 opcionalmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ representa:

- . un átomo de hidrógeno o de halógeno,
- . un grupo alquilo no sustituido o sustituido con -COOR₅,
- . un grupo alqueno no sustituido o sustituido con -COOR₅,
- 15 . un grupo -COOR₅,
- . un grupo -CONR₅R₆,
- . un grupo -NR₅-SO₂R₆, o
- . un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos elegidos entre:
 - los átomos de halógeno;
 - 20 • los grupos alquilos sustituidos opcionalmente con -COOR₅;
 - los grupos -CN, -C(NH₂)NOH, -COOR₅, -CONR₅R₆, -CO-NR₅-OR₆, -CO-NR₅-SO₂R₆, -COAlk, -CO(OAlk)_nOH, -OR₅, -OCF₃ , -O-Alk-COOR₅, -Alk-OR₅, NR₅R₆, -NC(O)N(CH₃)₂,
 - los heteroarilos de 5 eslabones, sustituidos opcionalmente con un grupo alquilo y/o un grupo hidroxilo o un átomo de oxígeno,

25 en los que R₅ y R₆ , idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos alquilos sustituidos opcionalmente con un grupo -NR₇R₈, R₇ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que comprende 1 ó 2 átomos de carbono o un grupo fenilo, n es un número entero que va de 1 a 3, o

30 . un grupo heteroarilo condensado opcionalmente y/o sustituido opcionalmente con uno o dos grupos elegidos entre los grupos alquilos; los grupos OR₅, -COOR₅, -NR₅R₆, cicloalquilos, el átomo de oxígeno, en el que R₅ y R₆, idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilos que comprenden 1 ó 2 átomos de

carbono,

opcionalmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_2 y R_3 forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un
5 heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a una de las fórmulas (A) o (B) tales como se han definido en la reivindicación 1, opcionalmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_2 y R_3 forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un
10 heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a la fórmula (A) tal como se ha definido en la reivindicación 1, opcionalmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las fórmulas (A) o (B) son tales que:

15 . R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios halógenos; $-AlkCONR_5R_6$; halógenoalquilo; $-CH_2-COOR_5$; Alk-heteroarilo, $-Alk-O$ -fenilo o $-Alk$ -fenilo, en el que el grupo fenilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilos y/o $-OR_5$ y/o átomos de halógeno; $-Alk$ -cicloalquilo,

20 . $R_{a'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico, o un grupo $-CH_2-OR_5$ o $-Alk-NR_5R_6$,

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

. $R_{b'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, fenilo o $-CH_2-COOR_5$,

25 en los que los grupos alquilos comprenden 1 a 6 átomos de carbono, siendo R_5 tal como se ha descrito en la reivindicación 1,

opcionalmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-COOH$, $-CO-NH-Alk-NR_7R_8$ o
30 $-CO-NH-Alk-OH$, o también un grupo alquilo, preferentemente que comprende de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido en los que Alk, R_7 y R_8 son tales como se han descrito en la reivindicación 1.

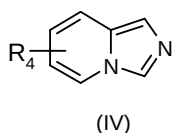
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, elegido entre los compuestos siguientes: 6-(imidazo[1,5-a]piridina-3-ilcarbonil)-3-
35 propilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico, ácido

3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxílico, ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico, 3-{3[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida, 6-({1-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil-3-propilquinazolina-2,4(1*H*, 3*H*)-diona, 6-({1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)-3-propilquinazolina-2,4(1*H*, 3*H*)-diona, N-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}metanosulfonamida, 2-morfolin-4-il-etil 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoato, N-[2-(dimetilamino)etil]-3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzamida, ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico, 3-(4-fluorobencil)-1-metil-6-[(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]quinazolina-2,4(1*H*, 3*H*)-diona, ácido 3-{3-[(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico, 3-{3-[(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida, 6-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)quinazolin-4(3*H*)-ona, *N,N*,1,2-tetrametil-4-oxo-6-{[1-(piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil}-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida, ácido 3-[3-({3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoico,

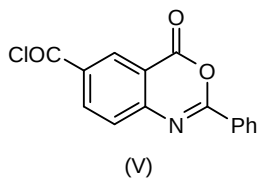
opcionalmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en los que R_2 y R_3 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) tal como se ha definido en la reivindicación 1, en los que R_1 y R_a representan átomos de hidrógeno, caracterizado porque:

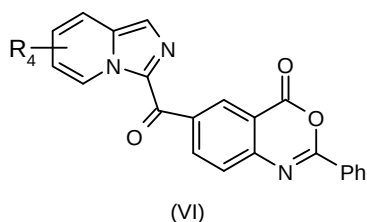
- se condensa el compuesto de fórmula (IV)



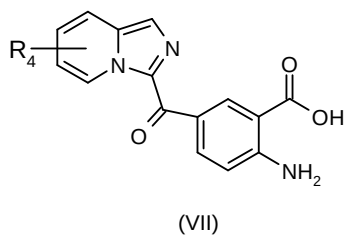
en el que R_4 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el compuesto de fórmula (V)



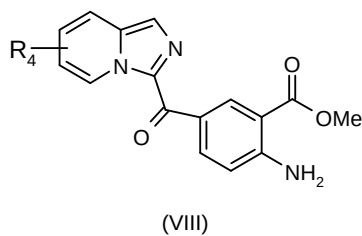
con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VI)



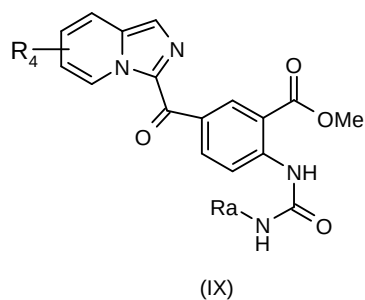
- se somete el compuesto de fórmula (VI) a una reacción de hidrólisis básica con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VII):



5 - se realiza una reacción de esterificación del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (VIII)



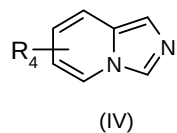
10 - se somete el compuesto de fórmula (VIII) a la acción de trifosgeno para formar el isocianato correspondiente al compuesto (VIII) y se condensa este isocianato con una amina de fórmula R_aNH_2 , siendo R_a tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el fin de obtener la urea de fórmula (IX),



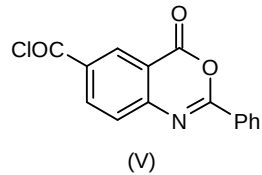
- se somete la urea de fórmula (IX) a una reacción de ciclación en medio básico.

15 **9.** Procedimiento de preparación de un derivado de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7 en los que R_2 y R_3 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) tal como se ha definido en la reivindicación 1, R_1 es tal como se ha definido en la reivindicación 1 bajo reserva de que R_1 no representa un átomo de hidrógeno, R_4 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado
20 porque:

- se condensa el compuesto de fórmula (IV)

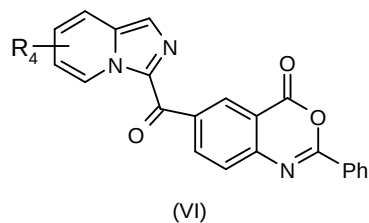


en el que R₄ es tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el compuesto de fórmula (V)

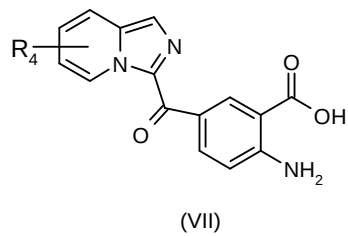


5

con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VI)

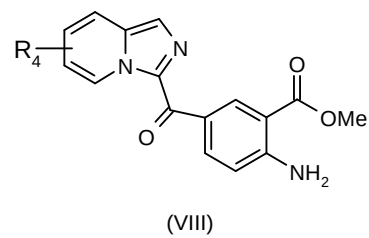


- se somete el compuesto de fórmula (VI) a una reacción de hidrólisis básica con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VII):



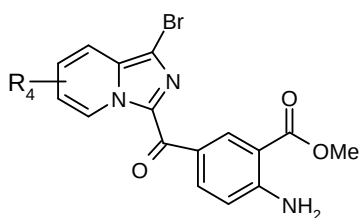
10

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



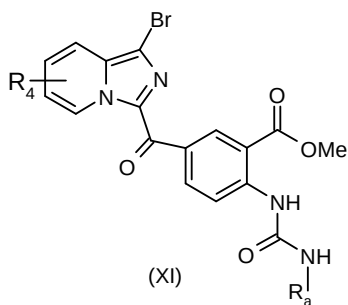
- se somete el compuesto de fórmula (VIII) a una reacción de bromación con el fin de obtener el compuesto de fórmula (X):

15



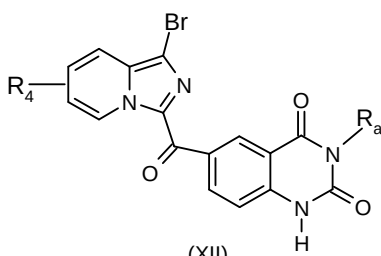
(X)

- se somete el derivado de fórmula (X) a la acción de trifosgeno y se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula (X) que se condensa con una amina de fórmula R_aNH_2 , siendo R_a tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el fin de obtener la urea de fórmula (XI):



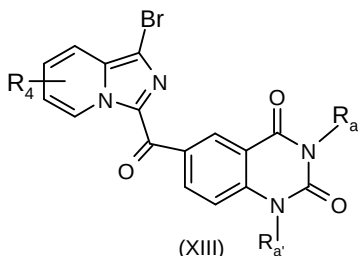
(XI)

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



(XII)

- 10 - se somete el compuesto de fórmula (XII) a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado $R_a'X$, siendo R_a' tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

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

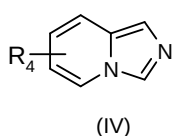
. a una reacción con los derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o fenilboronatos de éster o heteroarilboronatos de éster según un acoplamiento de Suzuki,

. o bien a una reacción de iminación con la benzofenona imina seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de alquilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,

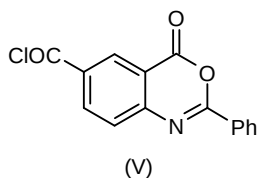
- 5 . o bien a una reacción de cianación con cianuro de cinc seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o de un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$, estando R_5 y R_6 definidos en la reivindicación 1.

10 **10.** Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en los que R_2 y R_3 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) tal como se ha definido en la reivindicación 1, y en los que R_1 y R_4 representan grupos tales como los que se han definido en la reivindicación 1, bajo reserva de que R_1 no sea un átomo de hidrógeno, caracterizado porque:

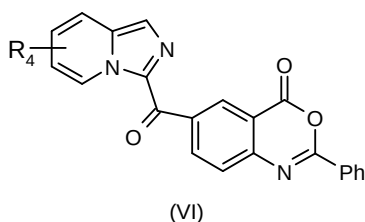
- se condensa el compuesto de fórmula (IV)



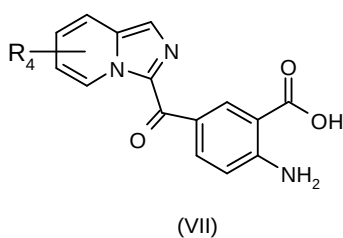
- 15 en el que R_4 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el compuesto de fórmula (V)



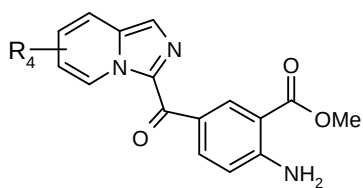
con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VI)



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

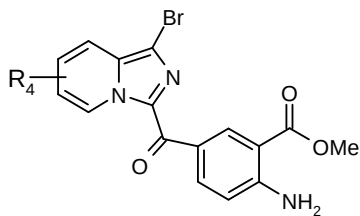


- se realiza una reacción de esterificación del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

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



(X)

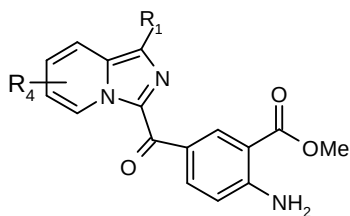
5 - se somete el compuesto de fórmula (X), en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base:

. a una reacción con los derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o fenilboronatos de éster o heteroarilboronatos de éster según un acoplamiento de Suzuki,

10 . o bien a una reacción de iminación con la benzofenona imina seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de alquilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,

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

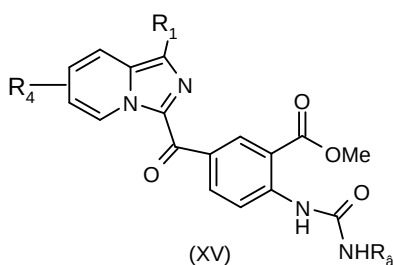
15 con el fin de obtener el compuesto de fórmula XIV:



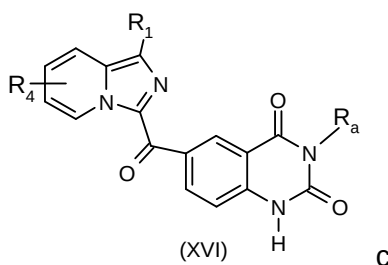
(XIV)

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

20



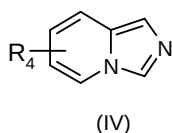
- se somete el derivado de fórmula (XV) a una reacción de ciclación en medio básico con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XVI):



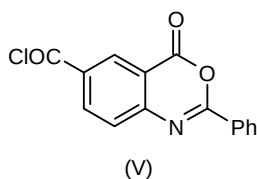
- 5 - se somete el compuesto de fórmula (XVI) a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado Ra'X, siendo Ra' tal como se ha definido en la reivindicación 1 y siendo X un halógeno.

11. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 7, en los que R₂ y R₃ forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) y en los que R₁ representa un grupo tal como se ha definido en la reivindicación 1, con la condición de que R₁ no represente un átomo de hidrógeno, siendo R₄ tal como se ha definido en la reivindicación, caracterizado porque:

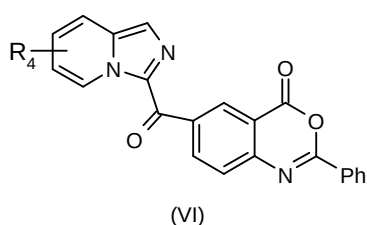
- se condensa el compuesto de fórmula (IV)



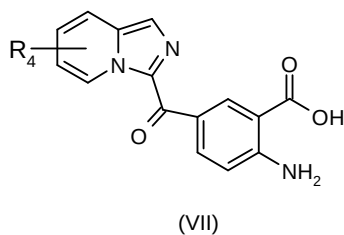
15 en el que R₄ es tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el compuesto de fórmula (V)



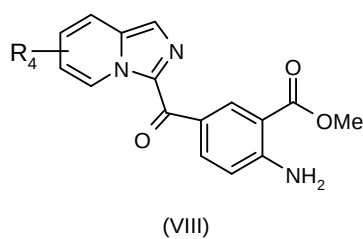
con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VI)



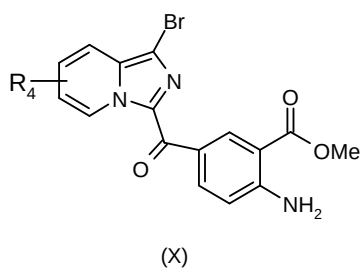
- se somete el compuesto de fórmula (VI) a una reacción de hidrólisis básica con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VII):



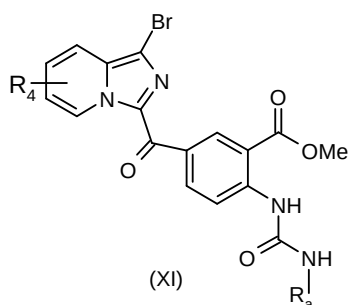
5 - se realiza una reacción de esterificación del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (VIII)



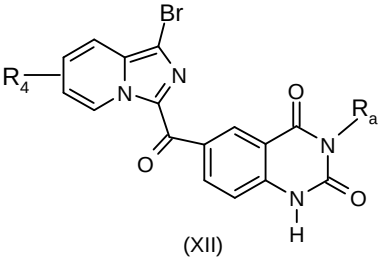
- se somete el compuesto de fórmula (VIII) a una reacción de bromación con el fin de obtener el compuesto de fórmula (X):



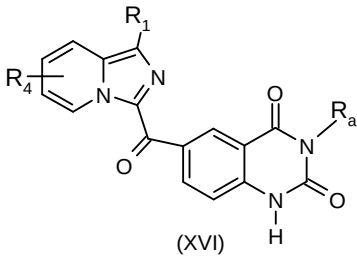
10 - se somete el derivado de fórmula (X) a la acción de trifosgeno y se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula (X) que se condensa con una amina de fórmula R_aNH_2 , siendo R_a tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el fin de obtener la urea de fórmula (XI):



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



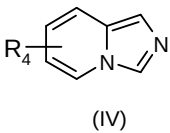
- 5 - se somete el compuesto de fórmula (XII), en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base,
- a una reacción con los derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o fenilboronatos de éster o heteroarilboronatos de éster según un acoplamiento de Suzuki,
- o bien a una reacción de iminación con la benzofenona imina seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de sulfonilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula
- 10 R_6SO_2Cl ,
- o bien a una reacción de cianación con cianuro de cinc seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o de un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$, siendo R_5 y R_6 tales como se han definido en la reivindicación 1, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XVI) en el que R_1 es tal como se ha definido en la reivindicación
- 15 1, bajo reserva de que R_1 no representa un átomo de hidrógeno,



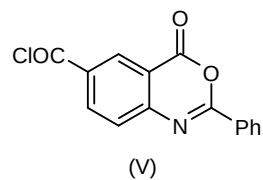
- se somete el compuesto de fórmula (XVI) a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado $Ra'X$, siendo Ra' tal como se ha definido en la reivindicación 1 y siendo X un halógeno.

- 20 **12.** Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 7, en los que R_2 y R_3 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (B) tal como se ha definido en la reivindicación 1, siendo R_4 tal como se ha definido en la reivindicación 1 y R_1 representa un átomo de hidrógeno, caracterizado porque:

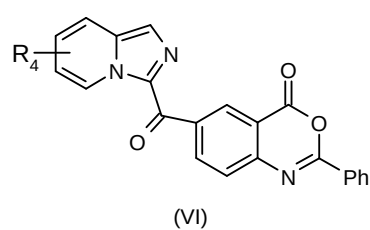
- 25 - se condensa el compuesto de fórmula (IV)



en el que R₄ es tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el compuesto de fórmula (V)

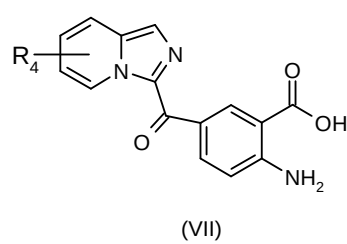


con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VI)

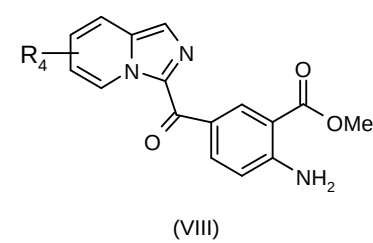


5

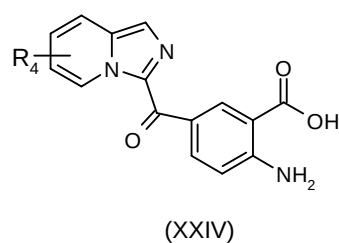
- se somete el compuesto de fórmula (VI) a una reacción de hidrólisis básica con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VII):



10 - se realiza una reacción de esterificación del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (VIII)

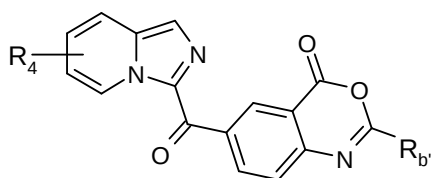


- se somete el compuesto (VIII) a una reacción de saponificación con el fin de obtener el compuesto (XXIV):



15

- se somete el compuesto XXIV a una reacción de condensación con un anhídrido de alquilo o de arilo (R_bCO)₂O con el fin de obtener el compuesto de fórmula XVII,

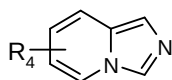


(XVII)

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

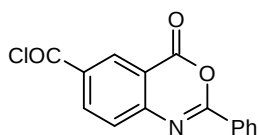
13. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 7, en los que R_2 y R_3 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (B) tal como se ha definido en la reivindicación 1, siendo R_4 tal como se ha definido en la reivindicación 1 y siendo R_1 tal como se ha definido en la reivindicación 1, bajo reserva de que R_1 no represente un átomo de hidrógeno, caracterizado porque:

- se condensa el compuesto de fórmula (IV)



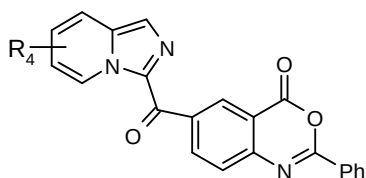
(IV)

en el que R_4 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el compuesto de fórmula (V):



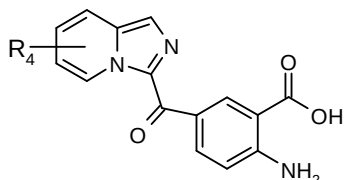
(V)

con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VI)



(VI)

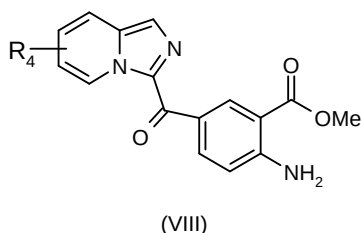
- se somete el compuesto de fórmula (VI) a una reacción de hidrólisis básica con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VII):



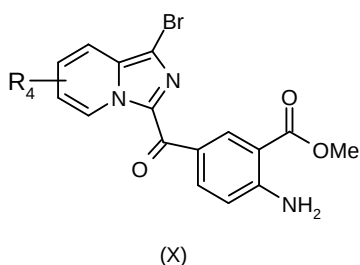
(VII)

- se realiza una reacción de esterificación del compuesto de fórmula (VII)

para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



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



5

- se somete el compuesto de fórmula (X) en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base, -a una reacción con los derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o fenilboronatos de éster o heteroarilboronatos de éster según un acoplamiento de Suzuki,

10

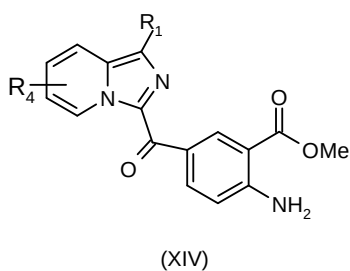
-o bien a una reacción de iminación con la benzofenona imina seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de alquilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,

- o bien a una reacción de cianación con cianuro de cinc seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o de un acoplamiento peptídico con una amina

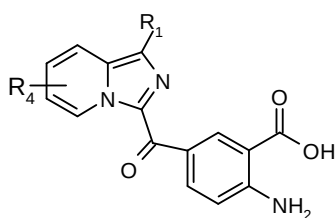
15

$R_5R_6NH_2$, estando R_5 y R_6 definidos en la reivindicación 1,

- con el fin de obtener el compuesto de fórmula XIV:

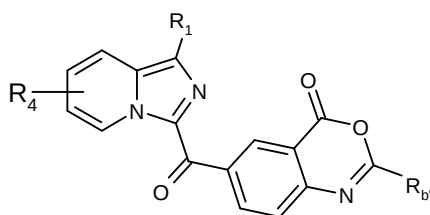


- se somete el compuesto (XIV) a una reacción de saponificación con el fin de obtener el compuesto (XXV):



(XXV)

- se somete el compuesto (XXV) a una reacción de condensación con un anhídrido de alquilo o de arilo $(R_{b'}CO)_2O$, siendo $R_{b'}$ tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XVIII):



(XVIII)

5

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

14. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un derivado de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
10 opcionalmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados.

15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su utilización en el tratamiento y la prevención de las enfermedades que necesitan una modulación de los b-FGF.

16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización en el tratamiento y la prevención de cánceres, principalmente de carcinomas que tienen un grado de vascularización importante tales como los carcinomas de pulmón, de mama, próstata, páncreas, colon, riñón y esófago, cánceres que inducen metástasis tales como el cáncer de colon, de hígado y el cáncer de estómago,
20 melanomas, gliomas, linfomas, leucemias, así como las trombopenias.

17. Compuesto según la reivindicación 16, para su utilización en asociación con uno o varios principios activos anticancerosos y/o con una radioterapia y/o con cualquier tratamiento anti-VEGF.

18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su
25 utilización en el tratamiento y la prevención de las enfermedades cardiovasculares tales como la aterosclerosis, restenosis post angioplastia, enfermedades asociadas a las complicaciones que aparecen después de la colocación de prótesis endovasculares y/o puentes aorto-coronarios u otros injertos vasculares, hipertrofia cardíaca,

complicaciones vasculares de la diabetes como las retinopatías diabéticas, fibrosis hepáticas, renales y pulmonares, dolor neuropático, enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide o las IBD, hiperplasia de la próstata, psoriasis, acantoma de células claras, osteoartritis, acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH), TD (Displasia Tanatofórica), obesidad, degeneración macular, tal como la degeneración macular asociada a la edad (DMLA).

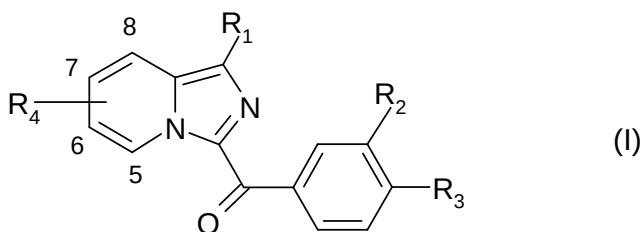
DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

La presente invención se refiere a los derivados de imidazopiridina inhibidores de los FGF (Factores de Crecimiento de Fibroblastos), a su procedimiento de preparación y a su
5 aplicación en terapéutica.

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.

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

Así, la presente invención tiene por objeto compuestos, derivados de imidazopiridina, que
15 responden a la fórmula (I):



en la que:

- R_1 representa

- . un átomo de hidrógeno o de halógeno,
- . un grupo alquilo sustituido opcionalmente con $-\text{COOR}_5$,
- . un grupo alquenilo sustituido opcionalmente con $-\text{COOR}_5$,
- . un grupo $-\text{COOR}_5$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$,
- . un grupo $-\text{NR}_5\text{COR}_6$, $-\text{NR}_5\text{SO}_2\text{R}_6$,

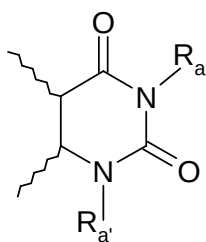
o

- . un grupo arilo, en particular fenilo, o heteroarilo, estando dicho grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre: los átomos de halógeno, los grupos alquilos, los grupos cicloalquilos, $-\text{COOR}_5$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, -

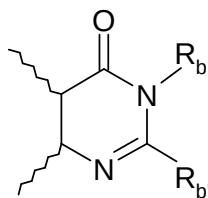
C(NH₂)NOH, -OR₅, -O-Alk-COOR₅, -O-Alk-NR₅R₆, -O-Alk-NR₇R₈, -Alk-OR₅, -Alk-COOR₅, -CONR₅R₆, -CO-NR₅-OR₆, -CO-NR₅-SO₂R₇, -CONR₅-Alk-NR₅R₆, -CONR₅-Alk-NR₇R₈, -Alk-NR₅R₆, -NR₅R₆, -NC(O)N(CH₃)₂, -CO-Alk, -CO(OAlk)_nOH, COO-Alk-NR₅R₆, COO-Alk-NR₇R₈ y los grupos heteroarilos de 5 eslabones, estando dichos grupos heteroarilos sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo, -CF₃, -CN, -COOR₅, -Alk-OR₅, -Alk-COOR₅, -CONR₅R₆, -CONR₇R₈, -CO-NR₅-OR₆, -CO-NR₅-SO₂R₆ y -NR₅R₆, -Alk-NR₅R₆, o con un grupo hidroxilo o con un átomo de oxígeno,

- n es un número entero que va de 1 a 3;

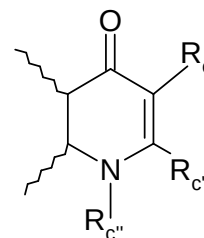
10 - R₂ y R₃ forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a una de las fórmulas (A), (B) o (C) siguientes:



(A)



(B)



(C)

en las que los trazos ondulados representan el núcleo fenilo al que están unidos

15 R₂ y R₃ y:

. R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, halógenoalquilo, -Alk-CF₃, -Alk-COOR₅, -Alk'-COOR₅, -Alk-CONR₅R₆, -Alk'-CONR₅R₆, -Alk-CONR₇R₈, -Alk-NR₅R₆, -AlkCONR₅-OR₆, -Alk-NR₇R₈, -Alk-cicloalquilo, -Alk-O-R₅, -Alk-S-R₅, -Alk-CN, -OR₅, -OAlkCOOR₅, -NR₅R₆, -NR₅-COOR₆, -Alk-arilo, -Alk-O-arilo, -Alk-O-heteroarilo, 20 -Alk-heteroarilo o heteroarilo en el que el grupo arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno y/o grupos alquilo, cicloalquilo, -CF₃, -OCF₃, -O-R₅ o -S-R₅,

. R_{a'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico, o un grupo -Alk-OR₅ o -Alk-NR₅R₆, -Alk-NR₇R₈, 25 estando R_{a'} sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno,

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

. R_{b'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, halógenoalquilo,

cicloalquilo, fenilo o -Alk-COOR₅,

- . R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, -CN, -COOR₅, -CO-NR₅R₆, -CONR₇R₈ -CO-NR₅-Alk-NR₅R₆, -CONR₅-Alk-OR₅, -CONR₅SO₂R₅, o -Alk-arilo, -Alk-heteroarilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con
- 5 uno o varios átomos de halógeno y/o grupos alquilos, cicloalquilos, -CF₃, -OCF₃, -O-alquilo o -S-alquilo,

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

- . R_c' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, halógenoalquilo, cicloalquilo, -Alk-NR₅R₆, -Alk-NR₇R₈, -Alk-OR₅, -Alk-SR₅,

- 10 - R₄, situado en la posición 6, 7 u 8 del núcleo imidazopiridina, representa:

- . un átomo de hidrógeno,
- . un grupo -COOR₅,
- . un grupo -CO-NR₅-Alk-NR₅R₆
- . un grupo -CO-NR₅-Alk-NR₇R₈, o

- 15 . un grupo -CO-NR₅-Alk-OR₆,

- R₅ y R₆, idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos halógenoalquilos o grupos alquilos, grupos cicloalquilos, un grupo Ms (mesilo),

- R₇ y R₈, idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilos o fenilos, o bien R₇ y R₈ forman conjuntamente un ciclo saturado de 3 a 8
- 20 eslabones que puede contener opcionalmente un heteroátomo,

- Alk representa una cadena alquilenos lineal o ramificada, y

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

- estando presentes estos compuestos opcionalmente en la forma de una de sus
- 25 sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir, por tanto, en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de ácidos o estar salificados por ácidos o bases, principalmente ácidos o bases farmacéuticamente

aceptables. Dichas sales de adición forman parte de la invención. Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos o bases útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

En el marco de la presente invención, y salvo mención diferente en el texto, se entiende
10 por:

- alquilo: un grupo alifático hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono;
- cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico que comprende de 3 a 8 eslabones, que comprende entre 3 y 6 átomos de carbono y que comprende opcionalmente 1 o varios
15 heteroátomos, por ejemplo 1 ó 2 heteroátomos, tales como nitrógeno y/o oxígeno, estando dicho grupo cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno y/o grupos alquilos. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclopentilo, piperacínilo, pirrolidinilo y piperidinilo;
- grupo alquilo parcialmente cíclico: se entiende un grupo alquilo del que
20 solamente una parte forma un ciclo;
- alquilenos: un grupo alquilenos divalente, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono;
- halógeno: un átomo de cloro, de flúor, de bromo o de yodo;
- halógenoalquilo: una cadena alquilo en la que todos o parte de los átomos de
25 hidrógeno han sido reemplazados por átomos de halógeno, tales como los átomos de flúor;
- arilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 5 y 10 átomos de carbono, por ejemplo un grupo fenilo;
- heteroarilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 3 y 10 átomos con 1
30 o varios heteroátomos, por ejemplo entre 1 y 4 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno azufre, comprendiendo este grupo uno o varios, preferentemente 1 ó 2, ciclos. Los heterociclos pueden comprender varios ciclos condensados. Los heteroarilos están sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos alquilos o un átomo de oxígeno. A

título de ejemplos, se pueden citar los grupos tienilo, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y triazolilo; y

- heteroarilo de 5 eslabones: un grupo heteroarilo constituido por un ciclo de 5 eslabones que comprende 1 a 4 heteroátomos (tales como los átomos de oxígeno y/o de nitrógeno), sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo o un grupo hidroxilo o con un átomo de oxígeno. Se pueden citar por ejemplo los grupos oxadiazolilo y tetrazolilo.

- los halógenos se eligen preferentemente entre F, Cl.

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

- . un átomo de hidrógeno o de halógeno,
 - . un grupo alquilo no sustituido o sustituido con $-\text{COOR}_5$,
 - . un grupo alquenilo no sustituido o sustituido con $-\text{COOR}_5$,
 - . un grupo $-\text{COOR}_5$,
 - . un grupo $-\text{CONR}_5\text{R}_6$,
 - . un grupo $-\text{NR}_5-\text{SO}_2\text{R}_6$, o
 - . un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos elegidos entre:
 - los átomos de halógeno;
 - los grupos alquilo sustituidos opcionalmente con $-\text{COOR}_5$;
 - los grupos $-\text{CN}$ (ciano), $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{NOH}$, $-\text{COOR}_5$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{CO}-\text{NR}_5-\text{OR}_6$, $-\text{CO}-\text{NR}_5-\text{SO}_2\text{R}_6$, $-\text{COAlk}$, $-\text{CO}(\text{OAlk})_n\text{OH}$, $-\text{OR}_5$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}-\text{Alk}-\text{COOR}_5$, $-\text{Alk}-\text{OR}_5$, NR_5R_6 , $-\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 - los heteroarilos de 5 eslabones, sustituidos opcionalmente con un grupo alquilo y/o un grupo hidroxilo o un átomo de oxígeno,
- en los que R_5 y R_6 , idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos alquilo sustituidos opcionalmente con un grupo $-\text{NR}_7\text{R}_8$, R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que comprende 1 ó 2 átomos de carbono o un grupo fenilo, n es un número entero que va de 1 a 3 o
- . un grupo heteroarilo condensado opcionalmente y/o sustituido opcionalmente con uno o dos grupos elegidos entre los grupos alquilo; los grupos OR_5 , $-\text{COOR}_5$, $-\text{NR}_5\text{R}_6$, cicloalquilo, el átomo de oxígeno, en el que R_5 y R_6 , idénticos o diferentes,

representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo que comprenden 1 ó 2 átomos de carbono.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede citar otro subgrupo de compuestos en los que R_2 y R_3 forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a una de las fórmulas (A) o (B) definidas anteriormente, preferentemente que responde a la fórmula (A).

Las fórmulas (A) o (B) son ventajosamente tales que:

. R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, sustituido opcionalmente con uno o varios halógenos; $-\text{AlkCONR}_5\text{R}_6$; halógenoalquilo; $-\text{CH}_2\text{-COOR}_5$; $-\text{Alk-heteroarilo}$, $-\text{Alk-O-fenilo}$ o $-\text{Alk-fenilo}$, en el que el grupo fenilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo y/o OR_5 y/o átomos de halógeno; $-\text{Alk-cicloalquilo}$,

. $R_{a'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico, o un grupo $-\text{CH}_2\text{-OR}_5$ o $-\text{Alk-NR}_5\text{R}_6$,

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

. $R_{b'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, fenilo o $-\text{CH}_2\text{-COOR}_5$,

en los que los grupos alquilo comprenden 1 a 6 átomos de carbono, siendo R_5 tal como se ha definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede citar otro subgrupo de compuestos en los que R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-\text{COOH}$, $-\text{CO-NH-Alk-NR}_7\text{R}_8$ o $-\text{CO-NH-Alk-OH}$, en los que Alk, R_7 y R_8 son tales como se han definido anteriormente, o también un grupo alquilo, preferentemente que comprende de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido.

En los compuestos de fórmula (I) según la invención, R_4 está situado ventajosamente en la posición 6 ó 7 del núcleo imidazopiridina.

Entre los compuestos objeto de la invención, se pueden citar los compuestos siguientes:

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

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

- ácido 3-{3-[(1-metil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico
- ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico
- 5 ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-(metoximetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico
- ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico
- ácido 3-[3-({3-[2-(4-fluorofenil)etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-
10 il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico
- ácido 3-[3-({1-metil-3-[(5-metiltiofen-2-il)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico
- ácido 3-[3-({3-[(5-metiltiofen-2-il)metil]-2,4-dioxo-1-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico
- 15 ácido 3-(3-{[2,4-dioxo-1-propil-3-(tiofen-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico
- ácido 3-[3-({3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico

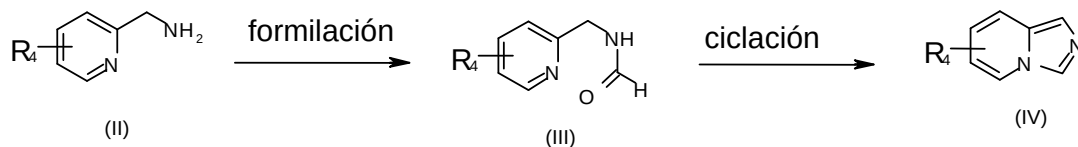
En el texto que sigue, se entiende por grupo protector un grupo que permite, por una
20 parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis
y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Se
proporcionan ejemplos de grupos protectores, así como de métodos de protección y de
desprotección, en « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 3ª Edición
(John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

25 Se entiende por grupo saliente, en el texto que sigue, un grupo que se puede escindir
fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par
electrónico. Este grupo se puede así reemplazar fácilmente por otro grupo durante una
reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los
halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo,
30 paranitrofenilo, etc. Ejemplos de grupos salientes así como de métodos para su
preparación se dan en « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3ª Edición, Wiley
Interscience, p. 310-316.

Según la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar según los procedimientos siguientes.

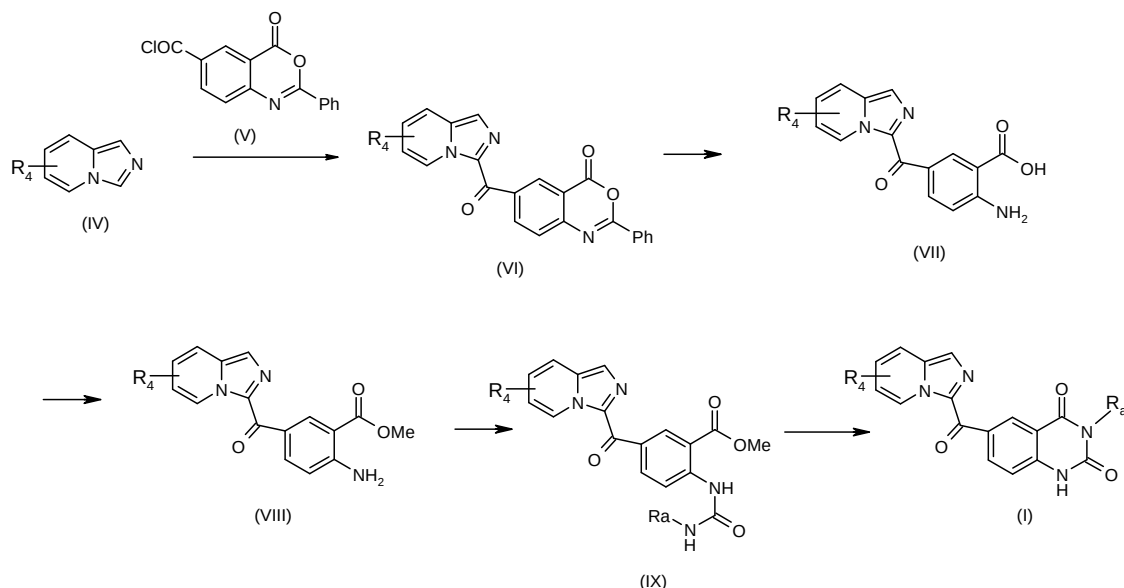
Los compuestos de fórmula (IV) se obtienen por métodos conocidos en la bibliografía a partir de las 2-aminometilpiridinas correspondientes convenientemente sustituidas, según

5 el esquema de reacción siguiente, descrito en *J. Chem. Soc.* (1955), 2834-2836



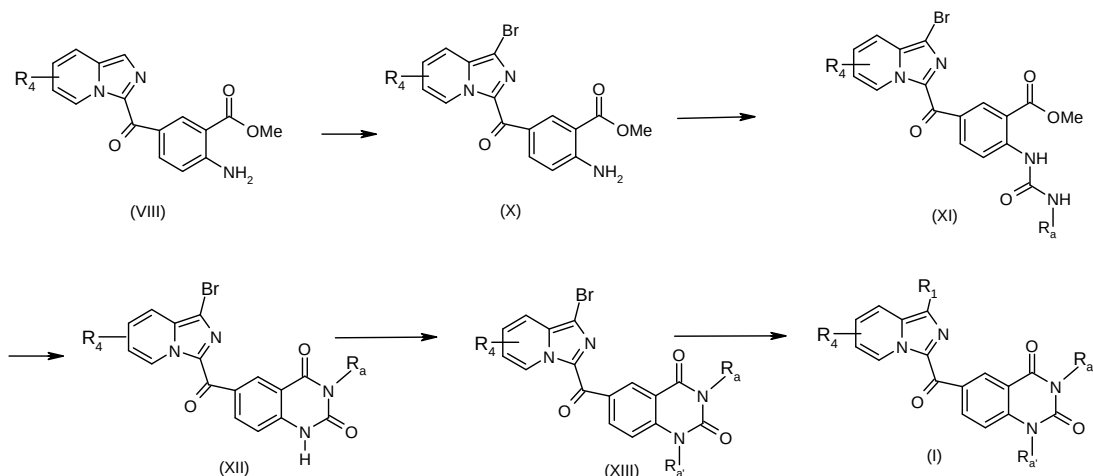
Cuando R_4 representa $COOR_5$, los compuestos de fórmula (II) se obtienen según el esquema de reacción descrito en WO06097625.

El esquema 1 presenta una vía de obtención de los compuestos de fórmula (I) en los que
 10 R_2 y R_3 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) tal como se ha definido anteriormente, y en los que R_1 y $R_{a'}$ representan átomos de hidrógeno.

Esquema 1 (Método 1):

Se condensa el compuesto de fórmula IV, en la que R_4 es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula I, con el compuesto de fórmula V con el fin de obtener el compuesto de fórmula VI. Se somete el compuesto de fórmula VI a una reacción de hidrólisis básica con el fin de obtener el compuesto de fórmula VII. La esterificación del compuesto de fórmula VII da lugar al compuesto de fórmula VIII. Por acción de trifosgeno, se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula VIII, que se condensa con una amina de fórmula R_aNH_2 con el fin de obtener la urea de fórmula IX. Se somete el compuesto de fórmula IX a una reacción de ciclación en medio básico con el fin de obtener el compuesto de fórmula I en la que R_4 y R_a son tales como se han definido anteriormente.

El esquema 2 presenta una vía de obtención de los compuestos de fórmula (I) en los que R_2 y R_3 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) tal como se ha definido anteriormente y en los que R_1 representa un grupo tal como se ha definido en la fórmula general excepto un átomo de hidrógeno.

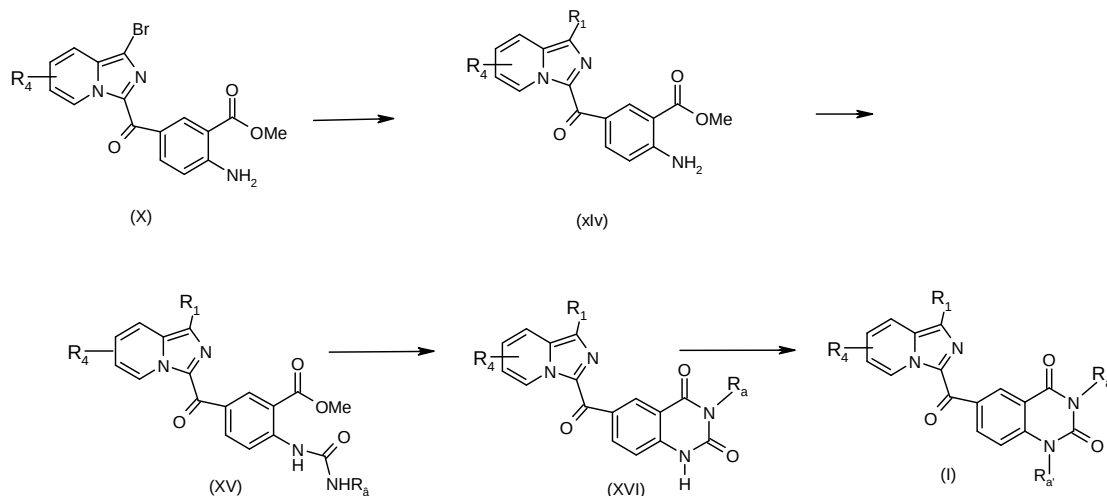
Esquema 2 (Método 2):

Se somete el compuesto de fórmula VIII a una reacción de bromación con el fin de obtener el compuesto de fórmula X. Por acción de trifosgeno, se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula X, que se condensa con una amina de fórmula R_aNH_2 con el fin de obtener la urea de fórmula XI. Se somete el compuesto de fórmula XI a una reacción de ciclación en medio básico con el fin de obtener el compuesto de fórmula XII. Se somete el compuesto XII a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado $R_a'X$ con el fin de obtener el compuesto de fórmula XIII. Se somete el compuesto de fórmula XIII, en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base,

- a una reacción con los derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o fenilboronatos de éster o heteroarilboronatos de éster según un acoplamiento de Suzuki,
 - o bien a una reacción de iminación con la benzofenona imina seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de alquilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,
 - o bien a una reacción de cianación con cianuro de cinc seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o de un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$,
- con el fin de obtener el compuesto de fórmula I en la que R_1 , R_4 , R_a y $R_{a'}$ son tales como se han definido anteriormente.

El esquema 3 presenta una vía de obtención de los compuestos de fórmula (I) en los que R_2 y R_3 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) tal como se ha definido anteriormente y en los que R_1 representa un grupo tal como se ha definido en la fórmula general, excepto un átomo de hidrógeno y en el que R_4 es tal como se ha definido anteriormente.

Esquema 3 (Método 3):



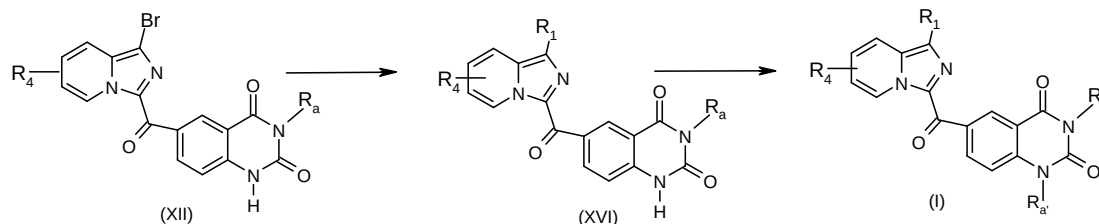
Se somete el compuesto de fórmula X, en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base,

- a una reacción con los derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o fenilboronatos de éster o heteroarilboronatos de éster según un acoplamiento de Suzuki,
- o bien a una reacción de iminación con la benzofenona imina seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de alquilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,
- o bien a una reacción de cianación con cianuro de cinc seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o de un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$, estando R_5 y R_6 definidos más arriba,

con el fin de obtener el compuesto de fórmula XIV en la que R_1 es tal como se ha definido anteriormente. Por acción de trifosgeno, se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula XIV, que se condensa con una amina de fórmula R_aNH_2 con el fin de obtener la urea de fórmula XV. Se somete el compuesto de fórmula XV a una reacción de ciclación en medio básico con el fin de obtener el compuesto de fórmula XVI. Se somete el compuesto XVI a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado $R_a'X$ con el fin de obtener el compuesto de fórmula I.

El esquema 4 presenta una vía de obtención de los compuestos de fórmula (I) en los que R_2 y R_3 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) tal como se ha definido anteriormente y en los que R_1 representa un grupo tal como se ha definido en la fórmula general, excepto un átomo de hidrógeno y en el que R_4 es tal como se ha definido anteriormente.

Esquema 4 (Método 4):



Se somete el compuesto de fórmula XII, en presencia de un catalizador de paladio, de un
10 ligando y de una base,

-a una reacción con los derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o fenilboronatos de éster o heteroarilboronatos de éster según un acoplamiento de Suzuki,

-o bien a una reacción de iminación con la benzofenona imina seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de sulfonilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,

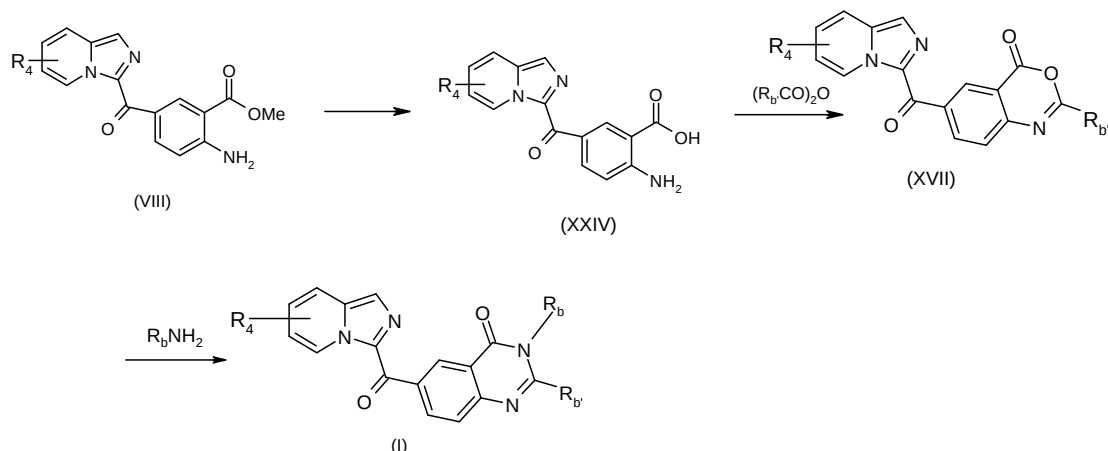
15 -o bien a una reacción de cianación con cianuro de cinc seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o de un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$,

con el fin de obtener el compuesto de fórmula XVI en la que R_1 es tal como se ha definido anteriormente. Se somete el compuesto XVI a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado $R_{a'}X$ con el fin de obtener el compuesto de

20 fórmula I.

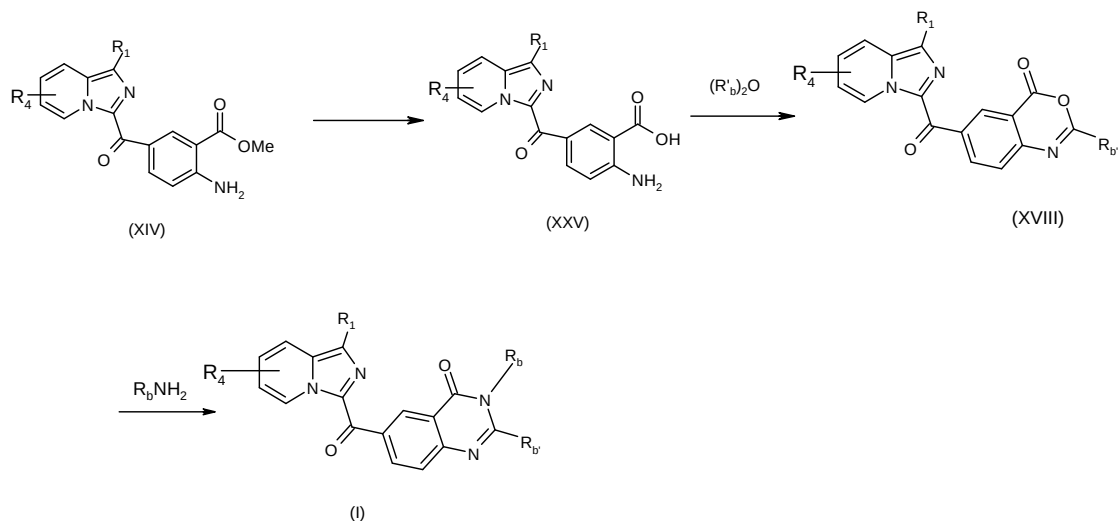
El esquema 5 presenta una vía de obtención de los compuestos de fórmula (I) en los que R_2 y R_3 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (B) tal como se ha definido anteriormente y en los que R_1 representa un átomo de hidrógeno y en el que R_4 es tal como se ha definido anteriormente.

25

Esquema 5 (Método 5):

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

El esquema 6 presenta una vía de obtención de los compuestos de fórmula (I) en los que R_2 y R_3 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (B) tal como se ha definido anteriormente y en los que R_1 es tal como se ha definido anteriormente excepto un hidrógeno y en el que R_4 es tal como se ha definido anteriormente.

Esquema 6 (método 6):

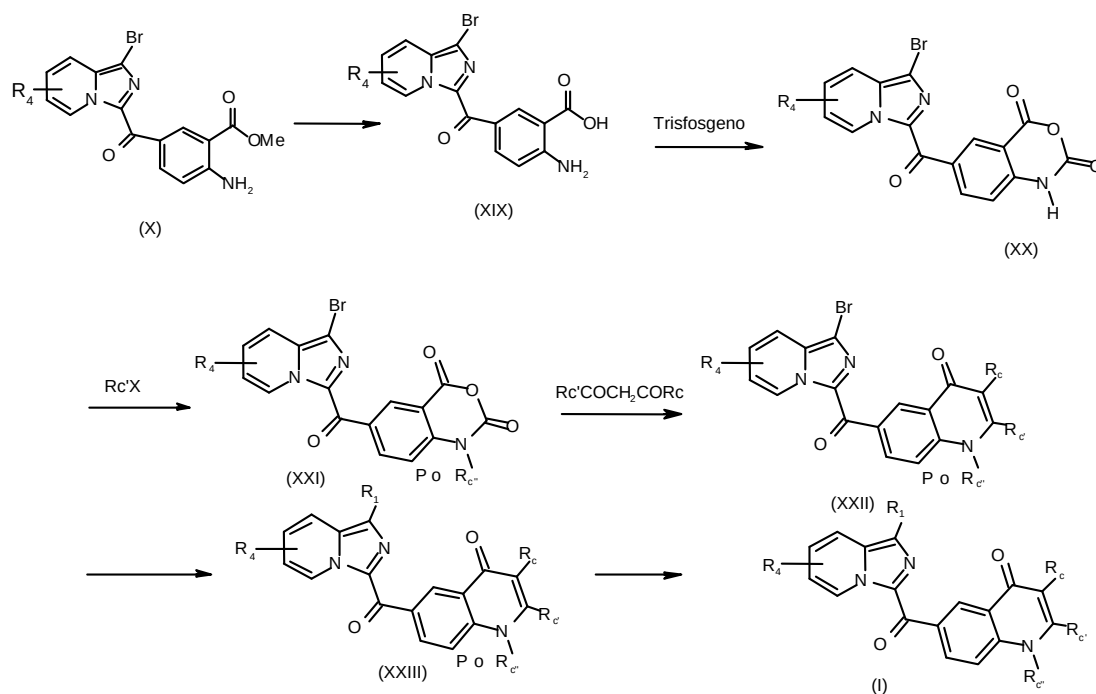
15

Se somete el compuesto XIV a una reacción de saponificación con el fin de obtener el

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

El esquema 7 presenta una vía de obtención de los compuestos de fórmula (I) en los que R_2 y R_3 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (C) tal como se ha definido anteriormente, y en los que R_c así como R_1 y R_4 son tales como se han definido anteriormente.

10 Esquema 7 (método 7):



Se somete el compuesto X a una reacción de saponificación con el fin de obtener el compuesto XIX. Se somete el compuesto XIX a una reacción de condensación en presencia de trifosgeno, con el fin de obtener el compuesto XX. El compuesto XX se somete a una reacción de alquilación en presencia de un derivado halogenado $R_c'X$ o de un grupo protector con el fin de obtener el compuesto XXI. Se somete el compuesto XXI a una reacción de condensación con un derivado malónico con el fin de obtener el compuesto XXII en el que R_c' y R_c se definen tal como anteriormente. Se somete el compuesto XXII en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base, a una reacción con los derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o fenilboronatos de

éster o heteroarilboronatos de éster según un acoplamiento de Suzuki,

-o bien a una reacción de iminación con la benzofenona imina seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de sulfonilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,

-o bien a una reacción de cianación con cianuro de cinc seguido de una hidrólisis ácida y
5 de una esterificación o de un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$,

con el fin de obtener el compuesto de fórmula XXIII en la que R_1 es tal como se ha definido anteriormente. Se somete el compuesto XXIII a una reacción de desprotección con el fin de obtener los compuestos de fórmula I en la que R_c es un átomo de hidrógeno.

10 En los esquemas anteriores, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos que en ella se describen, o que son conocidos por el experto en la técnica.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de
15 fórmulas IIa a XXIII definidas más arriba. Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Los ejemplos siguientes describen la preparación de ciertos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo son para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos remiten a los proporcionados en la tabla
20 siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Los reactivos e intermedios, cuando no se explicita su preparación, son conocidos en la bibliografía o están comercializados. Determinados intermedios útiles para la preparación de los compuestos de fórmula I pueden servir igualmente como productos finales de
25 fórmula (I), así como aparecerá en los ejemplos proporcionados más adelante en la presente memoria. De manera similar, determinados compuestos de fórmula (I) de la invención pueden servir como intermedios útiles para la preparación de otros compuestos de fórmula (I) según la invención.

A título de ejemplo, los derivados de fórmula (I) se eligen entre los compuestos
30 siguientes:

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

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

- ácido 3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxílico,
- ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico,
- 5 3-{3[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida,
- 6-({1-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil-3-propilquinazolina-2,4(1*H*, 3*H*)-diona,
- 6-({1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)-3-
- 10 propilquinazolina-2,4(1*H*, 3*H*)-diona,
- N-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}metanosulfonamida,
- 2-morfolin-4-il-etil 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoato,
- 15 N-[2-(dimetilamino)etil]-3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzamida,
- ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico,
- 3-(4-fluorobencil)-1-metil-6-[(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]quinazolina-
- 20 2,4(1*H*, 3*H*)-diona,
- ácido 3-{3-[(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico,
- 3-{3-[(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida,
- 25 6-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)quinazolin-4(3*H*)-ona,
- N,N*,1,2-tetrametil-4-oxo-6-{{1-(piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil}-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida,
- ácido 3-[3-({3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico.

30 **Abreviaturas**

TOTU: Tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)-cianometilenamino]-*N,N,N',N'*-

tetrametiluronio

NMP: N-Metil pirrolidona

DME: Etilen glicol, dimetil éter

DMF: Dimetil formamida

5 THF: Tetrahidrofurano

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

Los análisis RMN se han realizado en aparatos de BRUKER Avance 250MHz, 300MHz y 400MHz.

- Los puntos de fusión se han medido en un aparato BUCHI tipo B-450.

10 -Los análisis en espectrometría de masas se han realizado en un aparato Waters Alliance 2695 (UV: PDA996, MS: LCZ), Alliance 2695 (UV: PDA 996, MS: ZQ (simple Cuad) ZQ1), Alliance 2695 (UV: PDA 996, MS: ZQ (simple Cuad) ZQ2), Waters UPLC Acquity (UV: Acquity PDA, MS: SQD (simple Cuad) SQW), Agilent MSD, Waters ZQ, waters SQD.

Ejemplo 1: (compuesto n°1)

15 **6-(imidazo[1,5-a]piridina-3-ilcarbonil)-3-propilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**
2-amino-5-(imidazo[1,5-a]piridina-3-il carbonil)benzoato de metilo

A 3,5 g (30 mmoles) de imidazo[1,5-a]piridina [descrito en J. Chem. Soc.; (1955), 2834-2836] en 250ml de 1,2 dicloroetano se añaden 13,4ml (96 mmoles) de trietilamina y bajo atmósfera de nitrógeno a 0° C 13,7g (48 mmoles) de cloruro de 4-oxo-2-fenil-4H-3,1-benzoxazina-6-carbonilo (descrito en WO05028476). Después de 4,5 horas de agitación a temperatura ambiente, se filtra el medio de reacción. El resto obtenido se lava con 1,2 dicloroetano. Después de secar una noche a 40 °C bajo presión reducida, se obtienen 3g de un sólido amarillo.

20

El resto obtenido se pone en disolución en 100ml de NMP. Se añade gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente una disolución de 8,4g (0,15 moles) de KOH en 10ml de agua. El medio de reacción se calienta a 80 °C durante 6 horas y se vierte a temperatura ambiente sobre una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca a 40 °C bajo presión reducida una noche. Después de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una

25

30 mezcla diclorometano/Metanol/ 0,1 % trietilamina, se obtienen 5,5g de un sólido amarillo.

A 5,5g (0,02 moles) del resto obtenido en 100ml de DMF, se añaden, bajo

atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, 7g (0,022 moles) de carbonato de cesio y, gota a gota, 1,34ml (0,022 moles) de yoduro de metilo. Después de agitar 24 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte sobre agua. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca una noche a 40 °C bajo presión reducida. Se
5 obtienen 5,1 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 192°C

MH+: 296

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

A una suspensión de 0,5g (1,7 mmoles) de 2-amino-5-(imidazo[1,5-a]piridina-3-il
10 carbonil)benzoato de metilo en 20ml de dioxano anhidro, se añaden a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, 0,35g (1,2 mmoles) de trifosgeno. Después de 2 horas de calentamiento a 100 °C, se añaden al medio de reacción a temperatura ambiente 0,28ml (3,4 mmoles) de n-propil amina y 0,71ml (5 mmoles) de trietilamina. Después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, se añade H₂O. Se extrae la
15 fase acuosa con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El sólido amarillo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (98/2). Se obtienen 0,410 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 205°C

20 MH+: 381

6-(imidazo[1,5-a]piridina-3-ilcarbonil)-3-propilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

A una suspensión de 0,436g (1,15 mmoles) de metil 5-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)-2-[(propilcarbamoil)amino]benzoato en 10ml de metanol, se añaden a temperatura ambiente 1,38ml (1,38 mmoles) de una disolución acuosa de sosa 1N.
25 Después de calentar a reflujo durante 2 horas, el metanol se concentra bajo presión reducida. Se añade una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca una noche a 40 °C bajo presión reducida. Se obtienen 0,27 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 304°C

30 ¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz):

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

1H), 9,74 (d, J=7,17Hz, 1H), 11,8 (s, 1H)

Ejemplo 2: (compuesto nº10)

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

5 2-amino-5-[1-bromo-(imidazo[1,5-a]piridina-3-il)carbonil] benzoato de metiloMetil

A una disolución de 0,67g (2,4 mmoles) de metil 2-amino-5-(imidazo[1,5-a]piridina-3-il carbonil)benzoato en 20ml de diclorometano, se añaden bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente 0,42g (2,4 mmoles) de N-bromosuccinimida. Después de 2h30 de agitación, se añade agua. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y
 10 se seca una noche a 40 °C bajo presión reducida. Se obtienen 0,77 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 230°C

MH+: 375, 377

15 2-amino-5-({1-[3-(metoxicarbonil)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)benzoato de metilo

A una disolución de 0,43g (1,15 mmoles) de metil 2-amino-5-[1-bromo-(imidazo[1,5-a]piridina-3-il)carbonil] benzoato en 10ml de DME, bajo atmósfera inerte de argón, se añaden 0,248g (1,38 mmoles) de ácido [4-(metoxicarbonil)fenil]borónico, 0,57g (2,30 mmoles) de carbonato de potasio en 2ml de agua, 0,027g (0,02 mmoles) de
 20 tetraquis de trifenilfosfina paladio. El medio de reacción se calienta a 90°C durante 2 horas. El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se pone en disolución en 5ml de DMF. Se añaden 30µl (0,5 mmoles) de yoduro de metilo, 0,052g
 25 (0,16 mmoles) de carbonato de cesio. Después de agitar 24 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se recoge en metanol. Después de filtrar y de secar una noche a 50 °C bajo presión reducida, se obtienen 0,379g de un polvo amarillo.

30 Punto de fusión: 203°C

MH+: 430

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

[(propilcarbamoil)amino]benzoato de metilo

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

Punto de fusión: 212°C

MH+: 515

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

A 0,27g (0,52 mmoles) de metil 5-({1-[3-(metoxycarbonil)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)-2-[(propilcarbamoil)amino]benzoato en 8ml de metanol, se añaden 1,31ml (1,31 mmoles) de una disolución acuosa de sosa 1N. El medio de reacción se calienta a 70°C durante 5,5 horas. El metanol se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge en agua. La fase acuosa se acidifica con una disolución acuosa de ácido 20 clorhídrico 1N y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se recoge en metanol, se filtra y se seca a 50 °C bajo presión reducida una noche. Se obtienen 0,245 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 365°C

25 MH+: 469

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

A 0,245g (0,52 mmoles) de ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico en 5 ml de metanol se 30 añaden 0,51ml (0,51 mmoles) de una disolución acuosa de sosa 1N. El medio de reacción se agita 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de añadir diisopropiléter, el precipitado formado se filtra, se lava con diisopropiléter y se seca a 50 °C bajo presión reducida una noche. Se obtienen 0,242 g de un polvo amarillo.

Punto de fusión: 383°C

MH+: 469

¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz):

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

Ejemplo 3 (compuesto n°8)

Ácido 3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxílico
 10

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

A 4,02g (0,014 moles) de cloruro de 4-oxo-2-fenil-4H-3,1-benzoxazina-6-carbonilo en 60ml de 1,2 dicloroetano se añaden 3,68ml (0,026 moles) de trietilamina y bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente 1,5g (8,5 mmoles) de metil imidazo[1,5-a]
 15 piridina-6-carboxilato [descrito en WO06097625] . Después de agitar 24 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra, se lava con 1,2 dicloroetano, y con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico y con agua. Después de secar una noche bajo presión reducida a 40 °C, el producto obtenido se disuelve en 60ml de NMP. Se añaden 3,59g (6,4 mmoles) de hidróxido de potasio disueltos en 11ml de agua. El medio
 20 de reacción se calienta a 100 °C durante 8 horas y se vierte sobre una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Después de filtrar, el sólido obtenido se lava con agua y se seca una noche en estufa bajo presión reducida a 40 °C. Se obtienen 5,45 g de un sólido amarillo.

MH+: 326

25 3-[(4-amino-3-(metoxicarbonil)fenil)carbonil]imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxilato de metilo

A 4,2g (1,3 mmoles) de ácido 3-[(4-amino-3-carboxifenil)carbonil]imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxílico en 60ml de DMF, se añaden, bajo atmósfera inerte, 9,4g (2,9 mmoles) de carbonato de cesio y 1,8ml (2,9 mmoles) de yoduro de metilo a temperatura ambiente.
 30 Después de agitar 4,5 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza con agua. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca a 40 °C bajo presión reducida una noche. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se obtienen 1,3 g de un sólido amarillo.

MH+: 354

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

A 0,3g (0,7 mmoles) de metil 3-{{4-amino-3-
 5 (metoxicarbonil)fenil]carbonil}imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxilato en 10ml de dioxano anhidro, se añaden 0,14g (0,49 mmoles) de trifosgeno a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 1h 15 de calentamiento a 100 °C, se añaden 0,12ml (1,4 mmoles) de n-propilamina y 0,29 ml (2 mmoles) de trietilamina al medio de reacción a temperatura ambiente. Después de agitar 4 horas a temperatura ambiente, el medio de
 10 reacción se hidroliza con agua. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca bajo presión reducida a 40 °C una noche. El sólido obtenido se tritura en THF, se filtra y se seca bajo presión reducida a 40 °C una noche. Se obtienen 0,21 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 266°C

15 MH+: 439

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

A 0,21g de metil 3-({3-(metoxicarbonil)-4-[(propilcarbamoil)amino]imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxilato en 5ml de metanol, se añaden 1,2ml (1,2 mmoles) de una
 20 disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N a temperatura ambiente. Después de calentar a reflujo 4 horas, el medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca bajo presión reducida a 40 °C una noche. El sólido obtenido se recrystaliza en caliente en metanol y se seca bajo presión reducida a 40 °C una noche. Se obtienen 0,118 g de un sólido amarillo.

25 Punto de fusión: 384°C

MH+: 393

¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz):

0,92 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,59-1,68 (m, 2H), 3,87-3,94 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,72 (d, J=9,3Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,06 (d, J=9,3Hz, 1H), 8,59 (d, J=8,51Hz, 1H), 9,20(d, J=2,03Hz, 1H), 11,8 (s, 1H), 13,7 (s, 1H)
 30

Ejemplo 4: (compuesto n°49)

Sal de sodio del ácido 3-(3-[[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahidroquinazolin-6il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico

2-[[[4-fluorobencil]carbamoil]amino}-5-({1-[3-(metoxycarbonil)fenil]-imidazo[1,5-a]piridina-3-il}carbonil)benzoato de metilo

A 2,58g (6 mmoles) de metil 2-amino-5-({1-[3-(metoxycarbonil)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)benzoato en 50ml de dioxano se añaden 2,14g (7,2 mmoles) de trifosgeno a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. Después de calentar 7 horas a reflujo, se añaden 2,25g (18 mmoles) de 4-fluorobencil amina y 1,82g (18 mmoles) de trietilamina a temperatura ambiente. El medio de reacción se calienta 3 horas a reflujo y se concentra bajo presión reducida. El resto se tritura en agua. Después de filtrar, el sólido se lava con metanol y se seca bajo presión reducida a 40 °C durante una noche. Se obtienen 3,3 g de un sólido amarillo.

MH+: 581

Ácido 3-(3-[[3-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6il]carbonilimidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico

A 3,3g (5,7 mmoles) de metil 2-[[[4-fluorobencil]carbamoil]amino}-5-({1-[3-(metoxycarbonil)fenil]-imidazo[1,5-a]piridina-3-il}carbonil)benzoato disueltos en 250ml de metanol se añaden 2,85ml (0,0285moles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N. Después de calentar a reflujo 2 horas, el medio de reacción se acidifica con 50ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N y se diluye con 700ml de agua. El precipitado obtenido se filtra y se seca bajo presión reducida a 40 °C durante una noche. Se obtienen 3,01 g de un sólido amarillo.

MH+: 535

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

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

MH+: 563

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

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

A 0,35g (0,64 mmoles) del sólido amarillo obtenido en 20ml de metanol se añaden 0,62ml
 10 (0,62 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N. Después de filtrar, el resto obtenido se seca bajo presión reducida a 40 °C durante una noche. Se obtienen 0,38g de un sólido amarillo.

MH+: 549

¹H-RMN (D6-DMSO, 500 MHz):

15 3,62 (s, 3 H), 5,17 (s, 2 H), 7,11-7,18 (ps t, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,35 – 7,40 (ps t, 8,9 Hz, 1 H), 7,42 – 7,48 (m, 3 H), 7,54 – 7,60 (ps t, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,70 – 7,74 (ps d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,89 – 7,95 (ps t, J = 8,9 Hz, 2 H), 8,26 – 8,30 (ps d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,44 – 8,48 (m, 1 H), 8,96 – 9,01 (ps d, J = 8,9 Hz, 1 H), 9,22 – 9,24 (m, 1 H), 9,88 – 9,91 (ps d, J = 7,2 Hz, 1 H)

20 **Ejemplo 5: (compuesto n°29)**

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

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

MH+: 468

¹H-RMN (D6-DMSO, 500 MHz):

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

5 **Ejemplo 6: (compuesto nº34)**

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

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

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

MH+: 525

- 20 **6-({1-[3-(5-metil-1,3,4 oxadiazol-2-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil-3-propilquinazolina-2,4(1H, 3H)-diona**

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

MH+: 507

- 30 ¹H-RMN (D6-DMSO, 500 MHz):

0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,65 (qt, J = 7,5 Hz, 7,5 Hz, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 3,93 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,33 – 7,43 (m, 2 H), 7,58 – 7,64 (m, 1H), 7,77 – 7,84 (m, 1 H), 8,04 – 8,06 (m, 1 H),

8,28 – 8,32 (m, 1H), 8,39 – 8,43 (m, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,71 – 8,74 (m, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 9,86 – 9,90 (s, 1 H), 11,85 (br s, 1H)

Ejemplo 7: (compuesto n°36)

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

3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazoli-6-ilcarbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-N-[(1E)-hidroxietanimidoil]benzamida

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

MH+: 525

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

Una disolución de 0,1g (0,19 mmoles) de 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazoli-6-ilcarbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-N-[(1E)-hidroxietanimidoil]benzamida en 3ml de DMF se calienta a 120 °C durante 5 horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se recoge en dietiléter, se filtra y se seca bajo presión reducida a 40 °C durante una noche. Se obtienen 0,083 g de un sólido amarillo.

MH+: 507

¹H-RMN (D6-DMSO):

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

Ejemplo 8: (compuesto n°13)

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

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

A 1g (2,7 mmoles) de metil 2-amino-5-[1-bromo-(imidazo[1,5-a]piridina-3-il)carbonil]] benzoato en 30ml de dioxano anhidro se añaden 0,55g (0,0019moles) de trifosgeno a
 5 temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. El medio de reacción se calienta 1,5 horas a 100 °C. A temperatura ambiente, se añaden 0,44ml (5,3 mmoles) de n-propilamina y 1,12ml (8 mmoles) de trietilamina. Después de 2h30, el medio de reacción se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se
 10 tritura en diclorometano, se filtra y se seca bajo presión reducida a 40 °C durante una noche.

MH+: 459, 461

Punto de fusión: 236°C

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

15 A 1,2g (2,6 mmoles) de metil 5-[(1-bromoimidazo(1,5-a)piridin-3-il)carbonil]-2-[(propilcarbamoil)aminobenzoato en 20ml de metanol se añaden 3,14ml (3,1 mmoles) de una disolución acuosa de sosa 1N a temperatura ambiente. Después de calentar a reflujo durante 3 horas, el medio de reacción se hidroliza con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N. El precipitado obtenido se filtra, se lava con metanol y se seca bajo
 20 presión reducida a 40 °C una noche. Se obtienen 1,09 g de un sólido amarillo.

MH+: 427, 429

Punto de fusión: 322°C

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

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

El resto obtenido se disuelve en 40ml de THF. Se añaden 4,5ml (9 mmoles) de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2N a temperatura ambiente. Después de agitar 4 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra bajo presión reducida.

El resto obtenido se lava con diclorometano y con metanol y se seca bajo presión reducida a 40 °C una noche. Se obtienen 0,558 g de un sólido rojo.

MH+: 364

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

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

Punto de fusión: 334°C

MH+: 442

¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz):

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

Ejemplo 9: (compuesto n°82)

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

A 0,3g (0,55 mmoles) de ácido 3-(3-[(3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il) ácido en 8ml de DMF se añaden 0,022g (0,61 mmoles) de hidrocloreto de 4-(2-cloroetil) morfolina y 0,189g (1,37 mmoles) de carbonato de potasio bajo atmósfera inerte. Después de agitar 18h a temperatura ambiente y 8 horas a 50 °C, el medio de reacción se hidroliza con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El sólido amarillo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (95/5). A 0,334g del sólido amarillo obtenido en 5ml de metanol se añaden 0,61ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N. El medio de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente. Se añade dietiléter y el medio de reacción se

filtra. El precipitado obtenido se lava con dietiléter y se seca bajo presión reducida a 50 °C durante una noche. Se obtienen 0,298 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 215°C

MH+: 662

5 ¹H-RMN (D6-DMSO, 500 MHz):

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

Ejemplo 10: (compuesto n°117)

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

A 0,15g (0,27 mmoles) de ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-
15 tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il) benzoico en 5ml de DMF se añaden 0,06ml (0,55 mmoles) de N,N-dimetiletilendiamina, 0,134g (0,41 mmoles) de TOTU, 0,14ml (0,82 mmoles) de diisopropiletilamina. El medio de reacción se calienta a 80°C durante 16 horas. El medio de reacción se hidroliza con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se
20 filtra y se concentra bajo presión reducida. El sólido amarillo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (95/5). A 0,095g del sólido amarillo obtenido se añaden 0,23ml de una disolución de ácido clorhídrico 1N en dietiléter. Después de agitar 1 hora, se añade dietiléter. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca bajo presión
25 reducida a 50 °C durante una noche. Se obtienen 0,1 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 247°C

MH+: 619

¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz):

2,50(m, 6H), 2,84 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,61(s, 1H), 3,64-6,70 (m, 1H), 5,16 (s, 2H),
30 7,7,11-7,17 (m, 2H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,67-7,71 (m, 2H), 7,93 (d, J=8,19Hz, 1H), 8,19 (d, J=7,51Hz, 1H), 8,38-8,43 (m, 2H), 8,87 (d, J=8,88Hz, 1H), 8,92 (t, J=5,12Hz, 1H), 9,27 (d, J=2Hz, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,84 (d, J=7,1Hz, 1H)

Ejemplo 11: (compuesto nº72)

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

3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-Propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-

5 6il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoato de propilo

A 0,75g (1,4 mmoles) del ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6il]carbonilimidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico en 30ml de DMF se añaden 1,371g (4,21 mmoles) de carbonato de cesio y 0,715g (4,21 mmoles) de yoduro de propilo bajo atmósfera inerte. El medio de reacción se agita 3 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se lava con 100ml de agua y se seca bajo presión reducida a 40 °C una noche. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (75/1). Se obtienen 0,55 g de un sólido amarillo.

MH+: 619

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

A 0,55g (0,889 mmoles) de propil 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoato en 50ml de THF se añaden 8,9ml (8,9 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de litio 1N. El medio de reacción se calienta 6 horas a reflujo y se acidifica a 5 °C con 17ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N y finalmente se diluye con 100ml de agua. Después de filtrar, el resto obtenido se seca bajo presión reducida a 40 °C una noche.

A 0,24g (0,416 mmoles) del sólido amarillo obtenido en 20ml de metanol se añaden 0,408ml (0,408 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N. Después de filtrar, el resto obtenido se seca bajo presión reducida a 40 °C durante una noche. Se obtienen 0,24 g de un sólido amarillo.

MH+: 577

¹H-RMN (D6-DMSO, 500 MHz):

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

Ejemplo 12: (compuesto nº113)

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

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

A 5,57g (14,9 mmoles) de metil 2-amino-5-[1-bromo-(imidazo[1,5-a]piridina-3-il)carbonil] benzoato en 160ml de dioxano, bajo atmósfera inerte, se añaden 3g (10,4 mmoles) de trifosgeno diluido en 40ml de dioxano. El medio de reacción se calienta a reflujo 1 hora. A temperatura ambiente, se añaden 3,7g (0,030 moles) 4-fluorobencil amina y 6,22ml (0,045 moles) de trietilamina. El medio de reacción se agita 4 horas a temperatura ambiente y se hidroliza con agua. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca bajo presión reducida a 50 °C una noche. El sólido obtenido recoge con metanol, se filtra, se lava con metanol y se seca bajo presión reducida durante una noche.

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

MH+: 525, 527

Punto de fusión: 203°C

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

- 20 A 7,8g (0,0149 moles) de metil 5-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-2-[(4-fluorobencil)carbamoil]amino}benzoato en 100ml de metanol se añaden 22,33ml (22,33 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N. El medio de reacción se calienta 2,5 horas a reflujo. Después de hidrolizar con agua, el precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca bajo presión reducida a 50 °C una noche.

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

Punto de fusión: 325°C

MH+: 494, 496

- 30 **6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-3-(4-fluorobencil)-1-metilquinazolina-2,4(1*H*, 3*H*)-diona**

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

Punto de fusión: 280°C

MH+: 507, 509

3-(4-fluorobencil)-1-metil-6-[(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]quinazolina-2,4(1*H*, 3*H*)-diona
 10

A 0,15g (0,27 mmoles) de 6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-3-(4-fluorobencil)-1-metilquinazolina-2,4(1*H*, 3*H*)-diona en 3ml de DMF bajo atmósfera inerte de argón, se añaden 0,04g (0,32 mmoles) de ácido 3-piridil borónico, 0,2g (0,81 mmoles) de fosfato de potasio dihidrato diauelto en 0,29ml de agua, 6,2mg (0,01 mmoles) de
 15 tetraquis de trifenilfosfina paladio. El medio de reacción se calienta a 150°C, 20 minutos con microondas. Después de filtrar sobre talco, el medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (95/5). Se obtienen 0,12 g de un sólido amarillo.

20 Punto de fusión: 207°C

MH+: 506

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

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

MH+: 506

Punto de fusión: 267°C

¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz):

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

5 **Ejemplo 13: (compuesto nº53)**

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

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

A 3,74g (10 mmoles) de metil 2-amino-5-[1-bromo-(imidazo[1,5-a]piridina-3-il)carbonil] benzoato en 300ml de metanol y 125ml de agua se añaden a temperatura ambiente 60ml (60 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sosa 1N. El medio de reacción se calienta a reflujo 6 horas y se añaden 140ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Después de concentrar bajo presión reducida el metanol, el precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca bajo presión reducida a 40 °C durante 18 horas. Se obtienen 3,53 g de un sólido amarillo.

MH+: 360, 362

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

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

MH+: 402, 404

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

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

MH+: 425, 427

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

A 0,69g (1,62 mmoles) de 6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-2-metil-3-propilquinazolin-4(3*H*)-ona en 15ml de NMP se añaden 0,35g (1,95 mmoles) de ácido 3-metoxycarbonilfenil borónico, 0,689g (3,24 mmoles) de fosfato de potasio disueltos en 3ml
 5 de agua y 0,037g (0,032 mmoles) de tetraquis trifenilfosfina paladio. El medio de reacción se calienta 15 minutos a 150 °C con microondas y se concentra bajo presión reducida. Después de añadir 100ml de agua, el precipitado se filtra y se seca bajo presión reducida a 50 °C una noche. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de
 10 sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (50/1).

MH+: 481

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

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

MH+: 467

¹H-RMN (D6-DMSO, 500MHz):

0,97 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,69 – 1,76 (m, 2 H), 2,71 (s, 3H), 4,07 – 4,11 (m, 2 H), 7,40 –
 7,44 (m, 1H), 7,59 – 7,66 (m, 1H), 7,71 – 7,80 (m, 2 H), 8,01 – 8,05 (m, 1 H), 8,28 – 8,39
 25 (2 m, 2 H), 8,55 – 8,58 (m, 1 H), 8,79 – 8,82 (m, 1 H), 9,30 – 9,34 (m, 1 H), 9,88 – 9,22
 (m, 1 H), 13,23 (br s, 1H)

Ejemplo 14: (compuesto nº55)

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

30 A 0,233g (0,5moles) de ácido 3-{3-[(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico en 30ml de DMF se añaden a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte 0,107g (2 mmoles) de cloruro de amonio, 0,328g (1 mmol)

de TOTU, 0,517g (4 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina. El medio de reacción se agita 5 horas a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Se añaden 50 ml de una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio al resto. El precipitado obtenido se filtra y se seca bajo presión reducida a 50 °C durante una noche. Se obtienen 0,230 g de un sólido amarillo.

MH+: 466

¹H-RMN (D6-DMSO, 500 MHz):

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

Ejemplo 15: (compuesto n°3)

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

A 0,2g (0,72 mmoles) de ácido 2-amino-5-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)benzoico (descrito en WO06097625) en 7ml de etanol se añaden 0,36g (3,6 mmoles) de formamidina acetato. El medio de reacción se calienta con microondas a 150°C durante 25 minutos. El medio de reacción se hidroliza con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. La fase orgánica heterogénea se filtra. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (90/10). Se obtienen 54 mg de un sólido amarillo.

MH+: 291

Punto de fusión: 289°C

¹H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz):

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

Ejemplo 16: (compuesto n°177)

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

30 **6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona**

A 1,05g (2,91 mmoles) de ácido 2-amino-5-(1-bromo-imidazo[1,5-a]piridin-3-

ilcarbonil)benzoico se añaden 1,30g (4,37 mmoles) de trifosgeno disueltos en 10ml de dioxano bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. El medio de reacción se calienta 4 horas a reflujo y se concentra bajo presión reducida. Se añaden 100ml de agua al resto. El precipitado obtenido se filtra bajo presión reducida a 40 °C durante 18 horas. Se
5 obtienen 1,1 g de un sólido amarillo.

MH+: 386, 388

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

A 1,1g (2,85 mmoles) de 6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-2H-3,1-
10 benzoxazina-2,4(1H)-diona en 20ml de DMF se añaden 808mg (5,7 mmoles) de yoduro de metilo, 164 mg (3,42 mmoles) de hidruro de sodio al 50 %, a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. Después de agitar 3 horas, el medio de reacción se vierte sobre 200ml de agua helada. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca bajo presión reducida durante 18 horas a 40 °C. Se obtienen 1,13 g de un sólido amarillo.

15 MH+: 402, 403.95

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

A 333mg (2,5 mmoles) de N,N-dimetilacetoacetamida en 3ml de DMF se añaden 1,25ml de una disolución acuosa de hidróxido de sosa 2N a temperatura ambiente.
20 Después de 1 hora de agitación, se añaden 400mg (1 mmol) de 6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-1-metil-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona disueltos en 25ml de DMF. El medio de reacción se calienta 6 horas a 50°C bajo atmósfera inerte. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano,
25 metanol 20/1.

Se obtienen 220 mg de un aceite amarillo.

MH+: 467, 469

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

30 A 365mg (0,78 mmoles) de 6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-N,N,1,2-tetrametil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida en 20ml de N-metil pirolidona se añaden a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte, 115mg (0,37 mmoles) de ácido 3-piridinil borónico, 331mg (1,56 mmoles) de fosfato de potasio disueltos en 1ml de agua,

18mg (15,6 μ moles) de tetraquis trifenilfosfina paladio. El medio de reacción se calienta a 150 °C 25 minutos con microondas y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano, metanol 9/1. Se obtienen 0,290 g de un aceite amarillo.

5 MH+: 466

$^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO, 500 MHz):

2,44 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 7,39 – 7,43 (m, 1 H), 7,59 – 7,64 (2 m, 2 H), 8,07 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 8,44 – 8,49 (2 m, 2 H), 8,67 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,86 (dd, J = 9,7 Hz y 2,2 Hz, 1 H), 9,32 – 9,34 (m, 1 H), 9,55 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 9,93 (d, 10 J = 7,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 17: (compuesto n°223)

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

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

A 4,99g (13,33 mmoles) de metil 2-amino-5-({1-[3-(metoxicarbonil)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)benzoato en 220ml de dioxano se añaden 4,75g (16 mmoles) de trifosgeno a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. Después de calentar 5 horas a reflujo, se añaden 6,21g (40 mmoles) de 2-(4-fluorofenoxi)-1-etilamina y 4,05g (40 mmoles) de trietilamina a temperatura ambiente. El 20 medio de reacción se calienta 3 horas a reflujo y se concentra bajo presión reducida. El resto se tritura en agua. Después de filtrar, el sólido se lava con metanol y se seca bajo presión reducida a 40 °C durante una noche. Se obtienen 6,67 g de un sólido amarillo.

MH+: 555

25 6-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-3-[2-(4-fluorofenoxi)etil] quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

A 6,67g (12 mmoles) de Metil 5-[(1-bromoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-2-({[2-(4-fluorofenoxi)etil]carbamoil}amino)benzoato disueltos en 600ml de metanol se añaden 60,1ml (60,1 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N. Después de 30 calentar a reflujo 2 horas, el medio de reacción se acidifica con 120ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N y se diluye con 2.000ml de agua. El precipitado obtenido se filtra y se seca bajo presión reducida a 40 °C una noche. Se obtienen 5,83 g de un

sólido amarillo.

MH+: 523,2, 525,2

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

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

MH+: 565, 567

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

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

MH+: 621,3

- Sal de sodio del ácido 3-[3-({3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il}carbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoico**
25

- A 4,32g (6,96 mmoles) de metil 3-[3-({3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il}carbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoato en 500ml de THF se añaden 69,6ml (69,6 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de litio 1N. El medio de reacción se calienta 3 horas a reflujo y se acidifica a temperatura ambiente
30 con 150ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N y finalmente se diluye con 700ml de agua. Después de filtrar, el resto obtenido se seca bajo presión reducida a 40 °C una noche.

A 4,11g (6 mmoles) del sólido amarillo obtenido en 100ml de metanol se añaden 5,88ml

(5,88 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N. Después de filtrar, el resto obtenido se seca bajo presión reducida a 40 °C una noche. Se obtienen 3,46g de un sólido amarillo.

MH+: 607,3

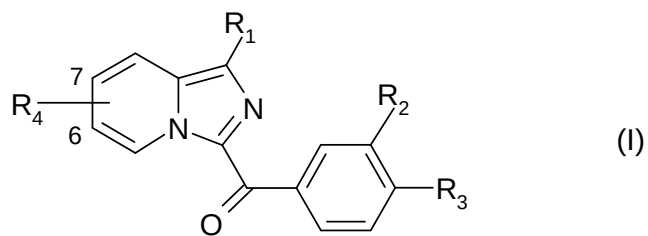
5 PF: 190-205 °C (descomposición)

¹H-RMN (D6-DMSO, 500 MHz):

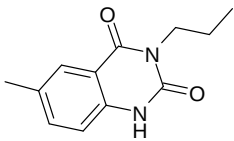
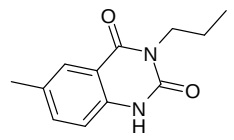
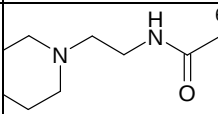
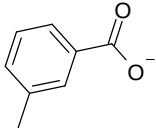
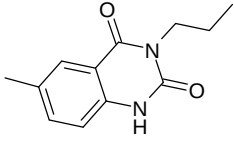
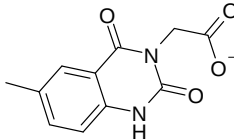
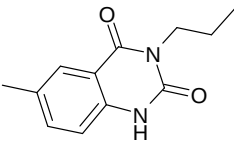
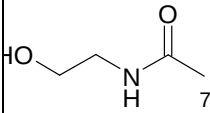
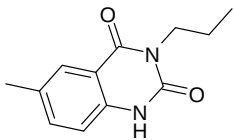
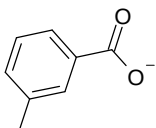
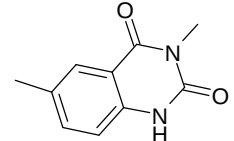
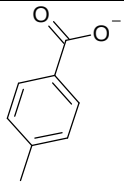
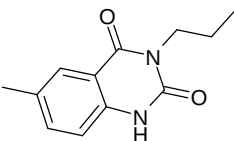
0,98 (t, J=7,7Hz, 3H), 1,71 (tq, J1=J2=7,7Hz, 2H), 4,17 (t, J=7,7Hz, 2H), 4,24 (t, J=6,6Hz, 2H), 4,39 (t, J=6,6Hz, 2H), 6,97-7,00 (2m, 2H), 7,10-7,16 (2m, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,47- 7,52 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,75-7,79 (m, 1H), 7,94-7,98 (2m, 2H), 8,26-8,30 (m, 1H), 8,49-8,52 (m, 1H), 8,97-9,02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

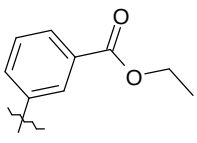
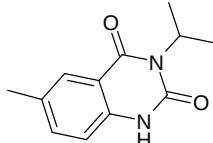
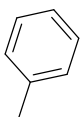
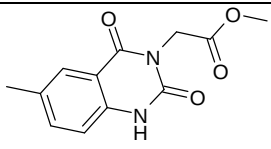
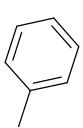
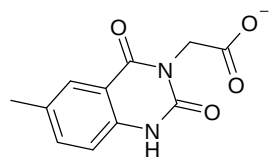
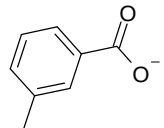
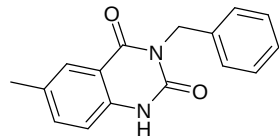
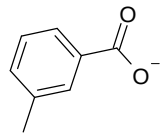
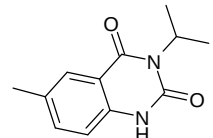
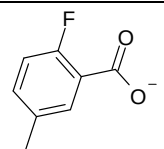
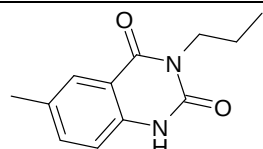
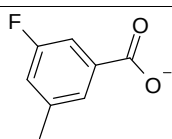
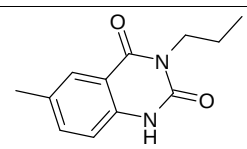
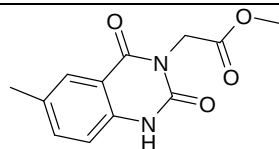
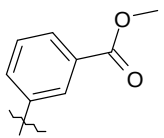
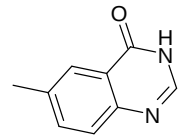
La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención. En esta tabla:

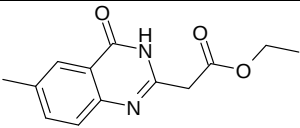
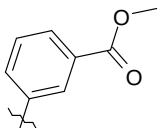
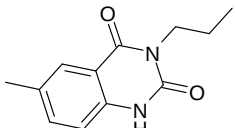
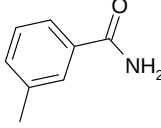
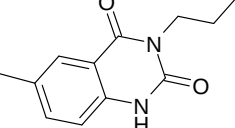
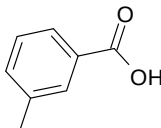
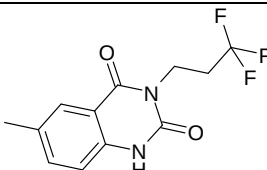
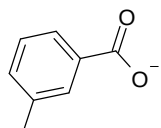
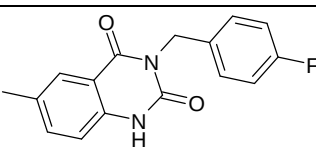
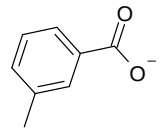
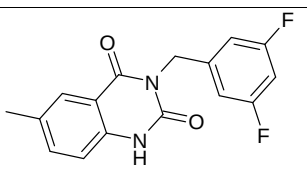
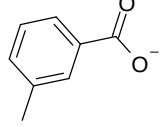
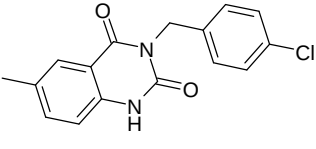
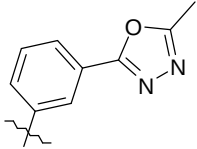
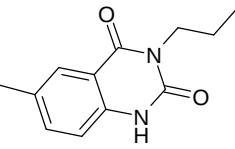
- Me y Et representan respectivamente los grupos metilo y etilo;
 - los trazos ondulados señalan el enlace de unión al resto de la molécula;
- 15 - « PF » representa el punto de fusión del compuesto, expresado en grados Celsius;
- « M+H⁺ » representa la masa del compuesto, obtenida por LC-MS (Cromatografía Líquida - Espectroscopía de Masas).

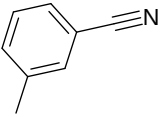
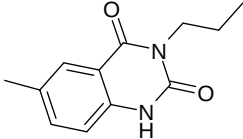
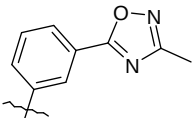
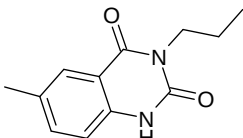
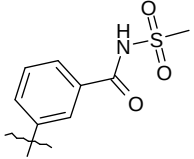
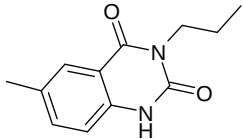
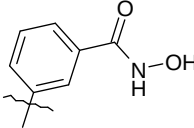
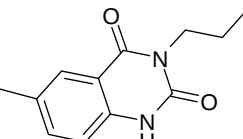
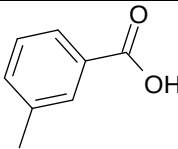
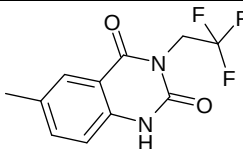
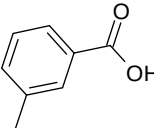
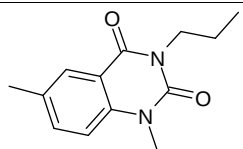
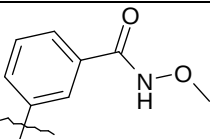
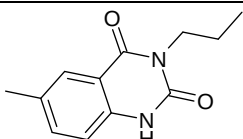
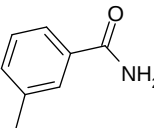
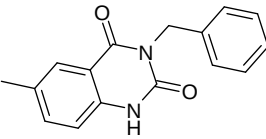
Tabla

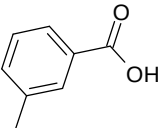
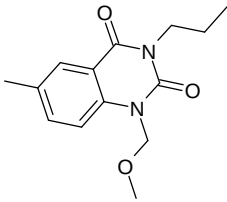
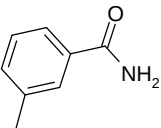
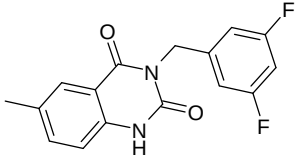
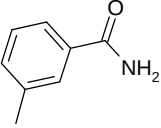
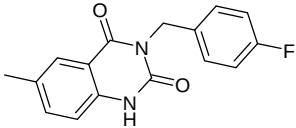
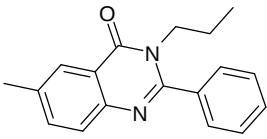
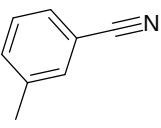
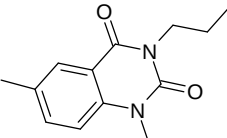
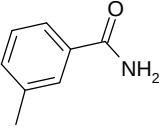
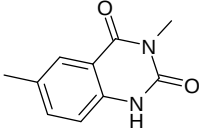
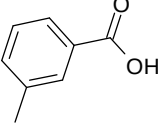
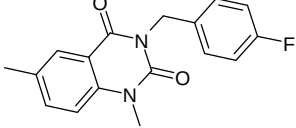
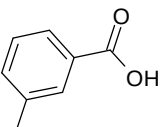
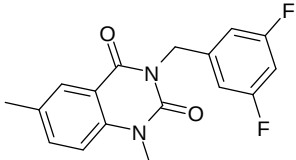
N°	R ₁		R ₄	Sal	PF (°C)	M+H ⁺
1	H		H	/	304	349
2	H		H	/	341	307
3	H		H	/	289	291
4	H		7-COOH	/	380	393
5	H		7-COOH	/	404	365
7	-CO-NH ₂		H	/	/	392

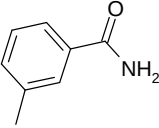
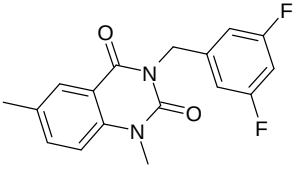
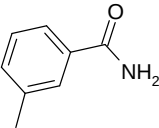
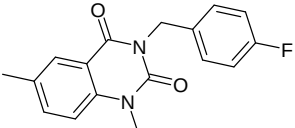
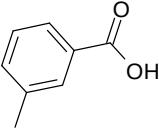
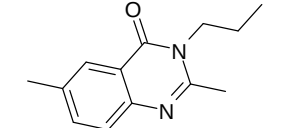
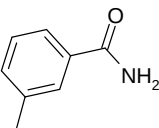
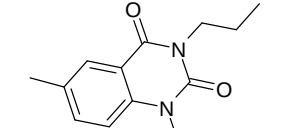
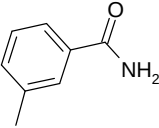
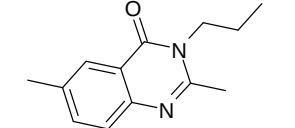
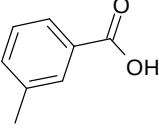
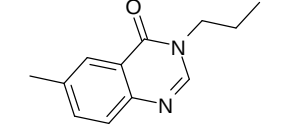
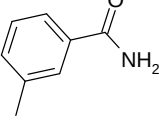
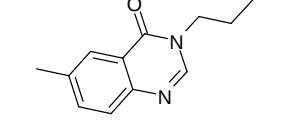
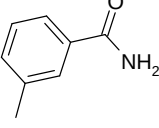
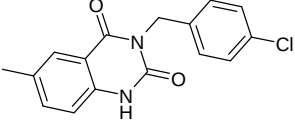
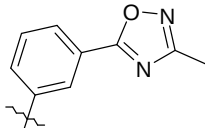
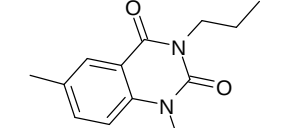
8	H		6-COOH	/	384	393
9	H			HCl	234	503
10			H	Na	383	469
11	H		H	Na	398	365
12	H			/	278	436
13	-NH-SO ₂ Me		H	/	334	442
14			H	Na	>41	441
15			H	Na	>410	469

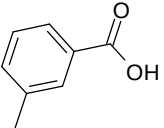
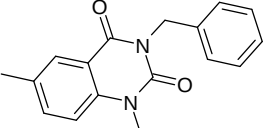
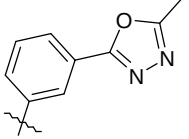
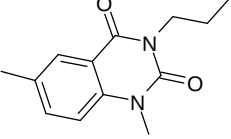
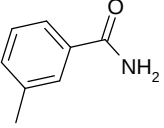
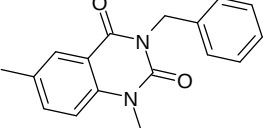
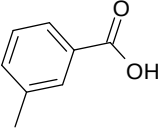
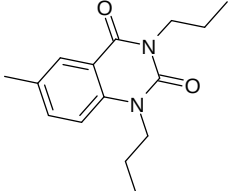
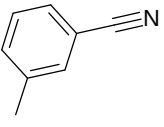
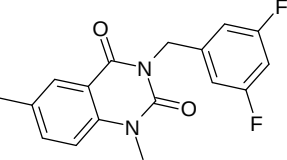
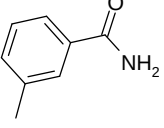
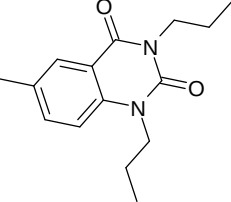
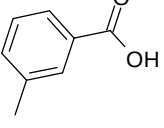
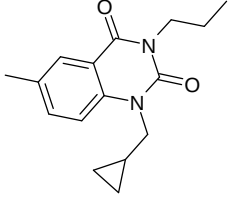
16			H	/	257	497
17			H	/	361	455
18			H	Na	345	440
19			H	Na	340	517
20			H	Na	363	469
21			H	Na	318	487
22			H	Na	390	487
23	H		H	/	308	379
24			H	/	318	425

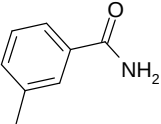
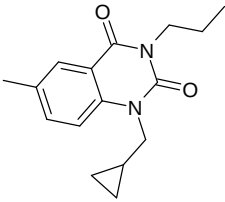
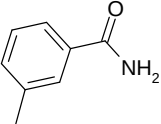
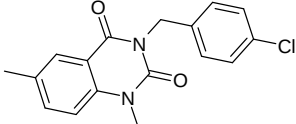
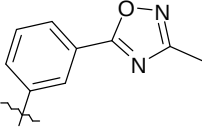
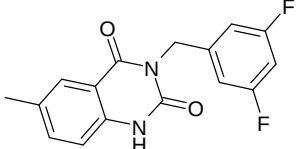
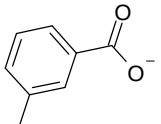
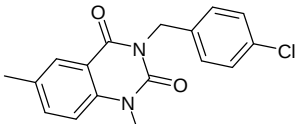
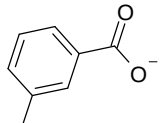
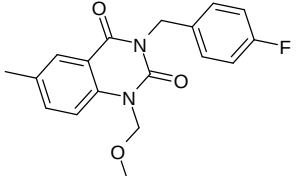
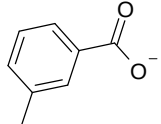
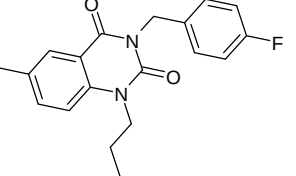
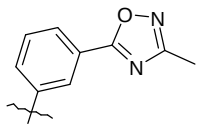
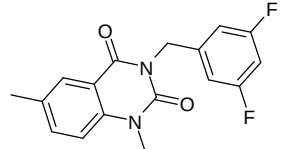
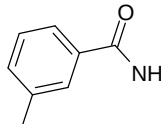
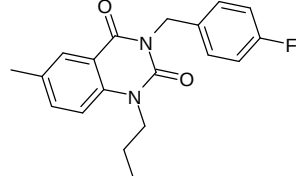
26	H		H	/	263	377
28			H	/	271	483
29			H	/	345-346	468
30			H	/	371	523
31			H	Na	317	535
32			H	Na	316	553
33			H	Na	325	551
34			H	/	/	507

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

43			H	/	268	513
44			H	/	340	552
45			H	/	319	534
46	H		H	/	/	409
47			H	/	230	464
48			H	/	274	440
49			H	Na	182	549
50			H	/	300-301	567

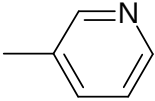
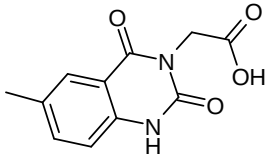
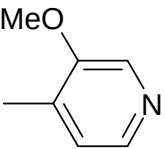
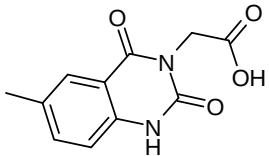
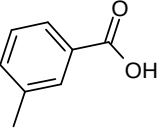
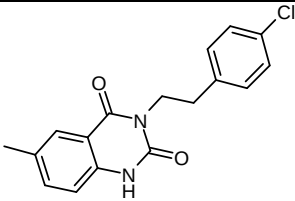
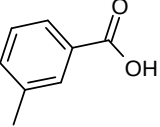
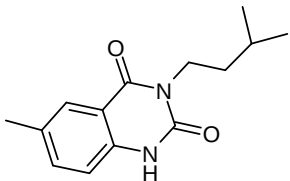
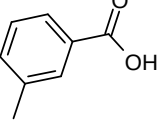
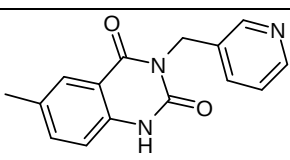
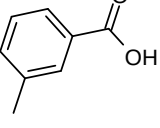
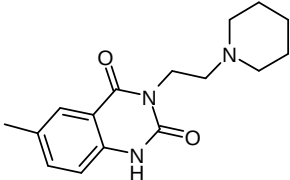
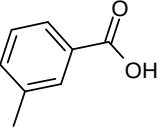
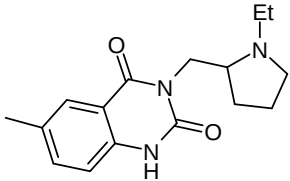
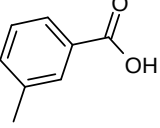
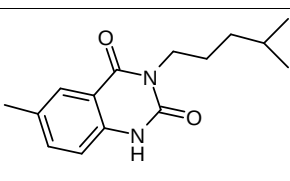
51			H	/	290	566
52			H	/	305	548
53			H	/	305	467
54			H	/	265	482
55			H	/	238	466
56			H	/	311-312	453
57			H	/	251	452
58			H	/	338	550
59			H	/	241	521

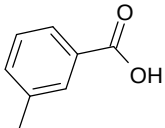
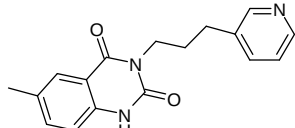
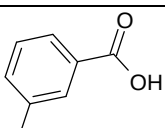
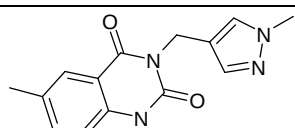
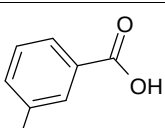
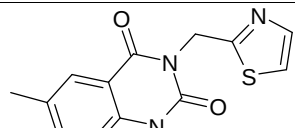
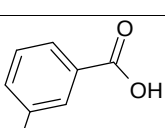
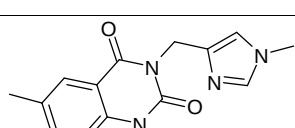
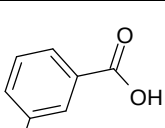
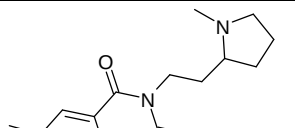
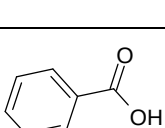
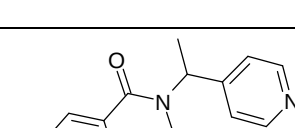
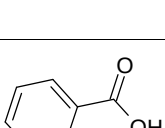
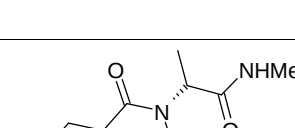
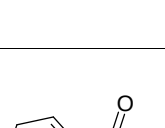
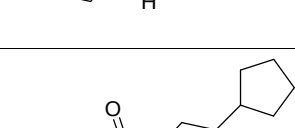
60			H	/	295	531
61			H	/	255	521
62			H	/	298	530
63			H	/	250	511
64			H	/	285	548
65			H	/	231	510
66			H	/	271	523

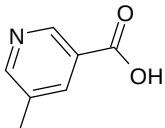
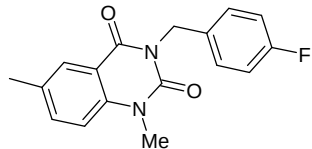
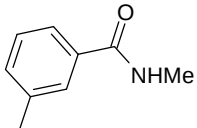
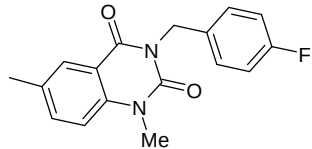
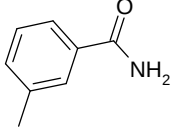
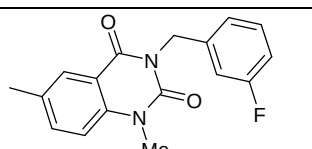
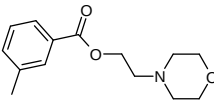
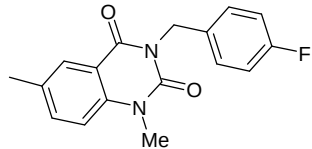
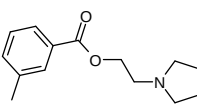
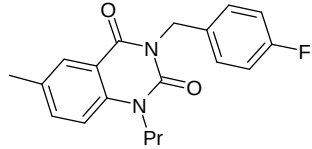
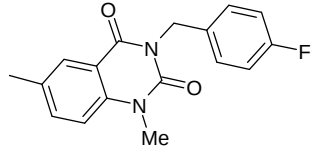
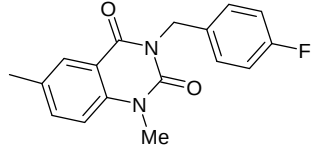
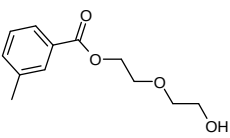
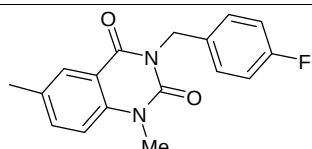
67			H	/	254	522
68			H	/	310	564
69			H	/	319	591
70			H	Na	255	564
71			H	Na	284-286	579
72			H	Na	239-245	577
73			H	/	258	605
74			H	/	250-252	576

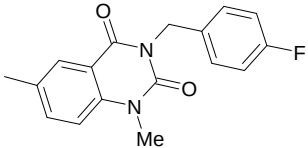
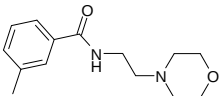
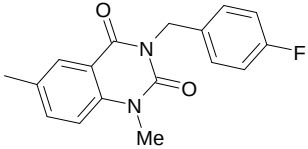
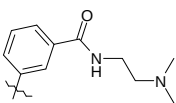
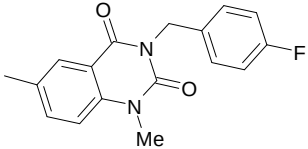
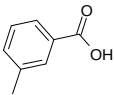
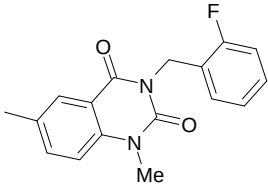
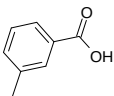
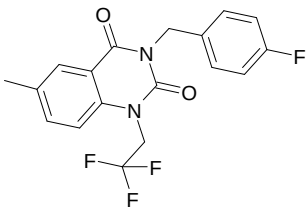
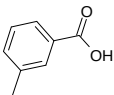
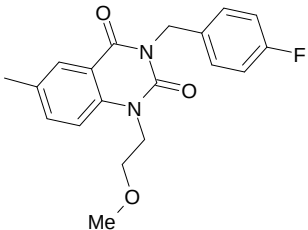
75			H	/	297-298	578
76			H	/	150-153	481
77			H	/	140-145	480
78			H	/	263	563
79			H	/	203-204	577
80			H	/	141-143	494
81			H	Na	226-230	494
82			H	Na	215	662
83			H	/	238	620

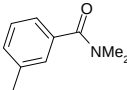
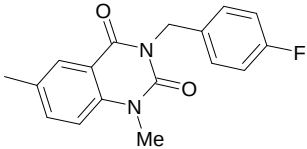
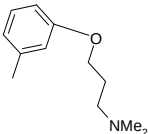
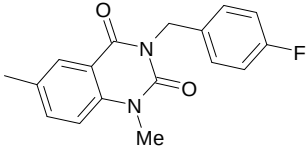
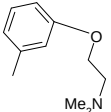
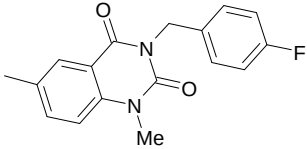
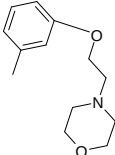
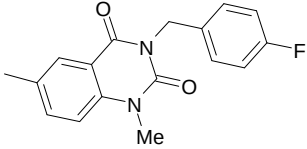
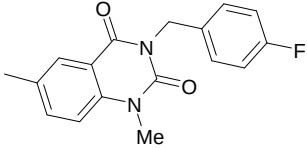
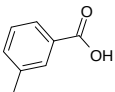
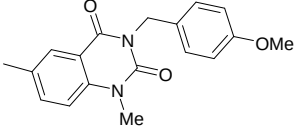
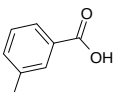
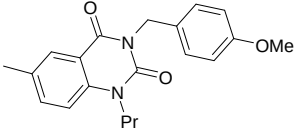
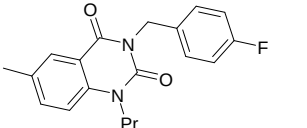
84			H	Na	235-238	493
85			H	Na	244-246	563
86			H	/	210	646
87			H	/	234	593
88			H	/	266-268	587
89			H	Na	275-278	549
90			H	Na	222-225	606
91			H	/	/	517

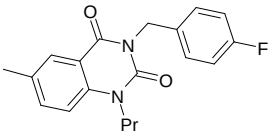
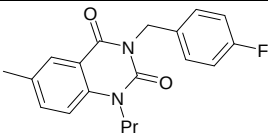
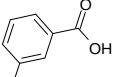
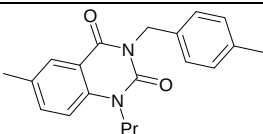
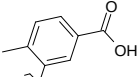
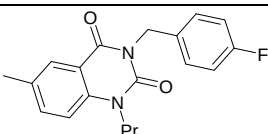
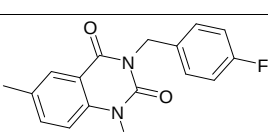
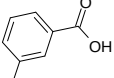
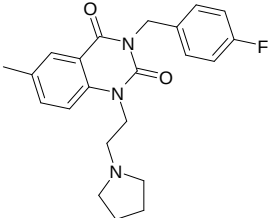
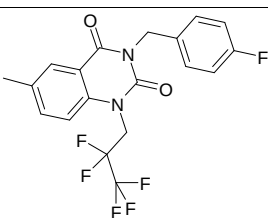
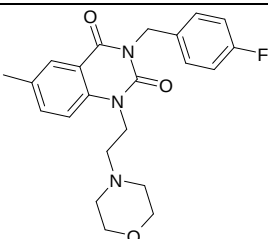
92			H	/	/	442
93			H	/	/	472
94			H	HCl	/	602
95			H	/	/	497
95a			H	HCl	/	554
96			H	HCl	/	575
97			H	HCl	/	575
98			H	/	/	511

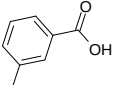
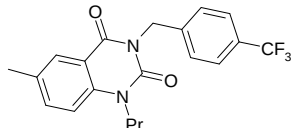
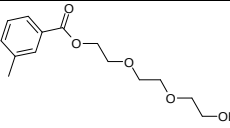
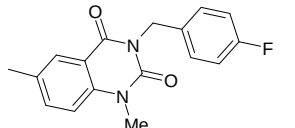
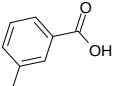
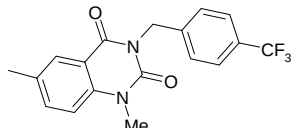
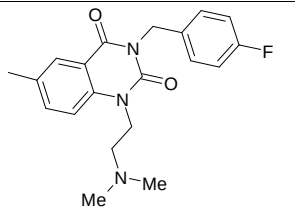
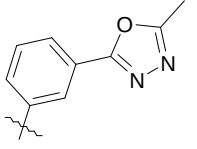
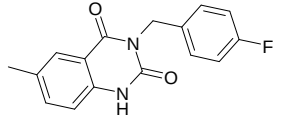
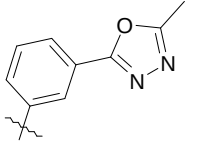
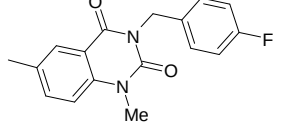
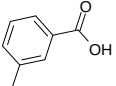
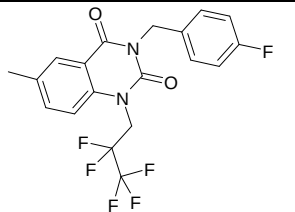
99			H	HCl	/	583
100			H	/	/	521
101			H	/	/	524
102			H	/	/	521
103			H	/	/	538
104			H	HCl	/	568
105			H	/	/	512
106			H	/	/	523

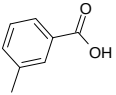
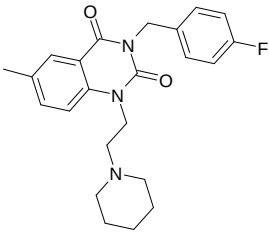
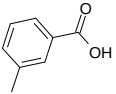
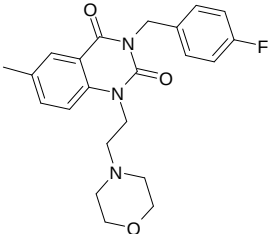
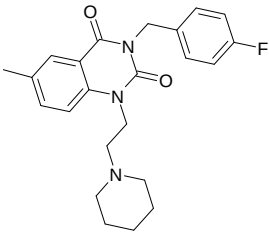
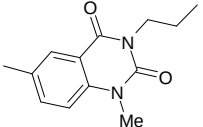
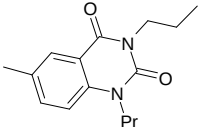
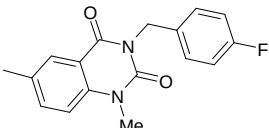
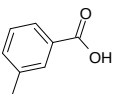
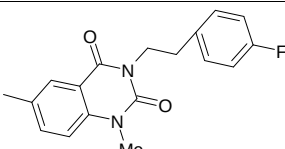
107			H	HCl	/	550
108			H	/	318	562
109			H	/	/	548
110			H	HCl	177	690
111			H	HCl	187	674
112			H	/	224	505
113			H	HCl	267	506
114			H	/	106	637

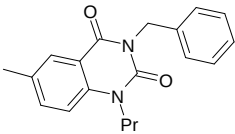
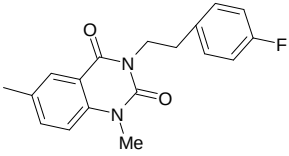
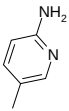
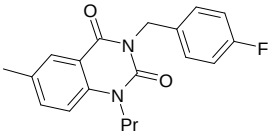
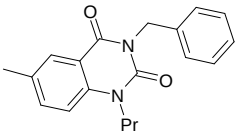
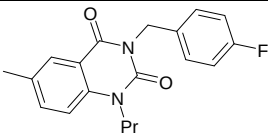
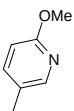
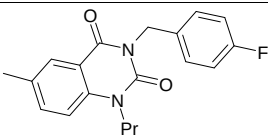
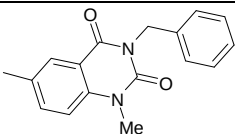
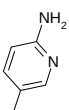
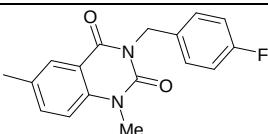
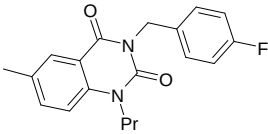
115			H	/	/	530
116			H	HCl	214	661
117			H	HCl	247	619
118			H	Na	/	598
119			H	Na	/	617
120			H	Na	/	593

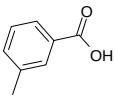
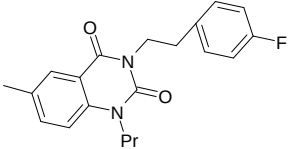
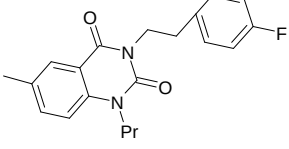
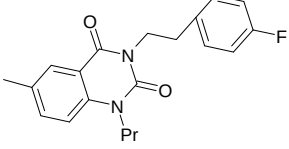
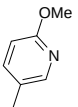
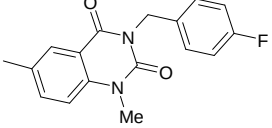
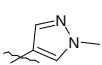
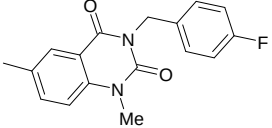
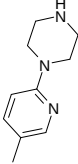
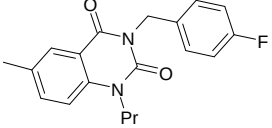
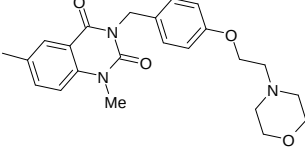
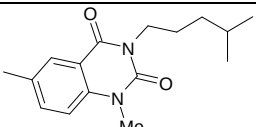
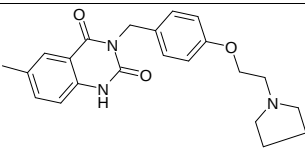
121a			H	/	259	576
121			H	HCl	247	606
122			H	HCl	287	592
123			H	HCl	274	634
124			H	/	216	521
125			H	Na	258	561
126			H	Na	240	589
127			H	HCl	275	534

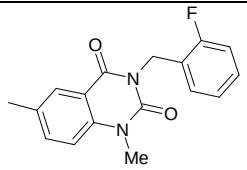
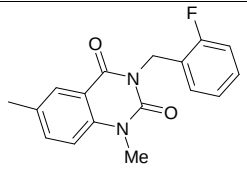
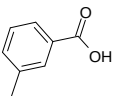
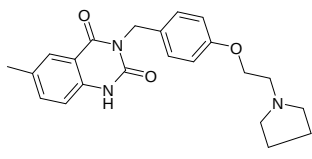
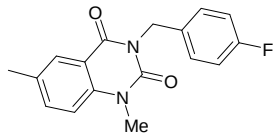
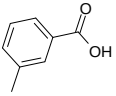
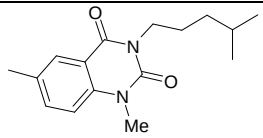
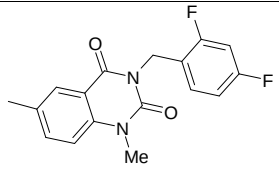
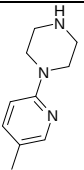
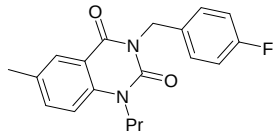
128			H	HCl	273	534
129			H	/	223	550
130			H	Na	246	573
131			H	Na	256	591
132			H	HCl	291	550
133			H	Na	/	632
134			H	/	/	624
135			H	/	/	605

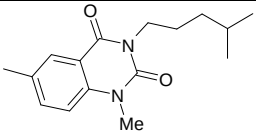
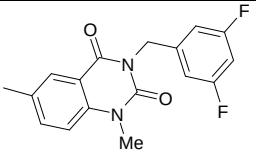
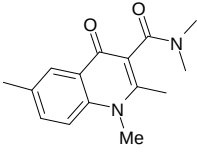
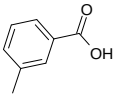
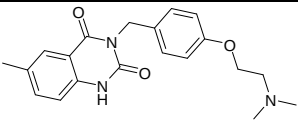
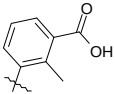
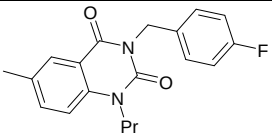
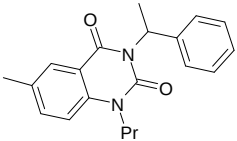
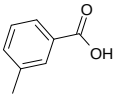
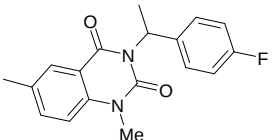
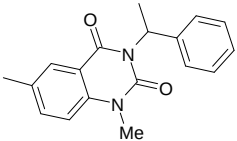
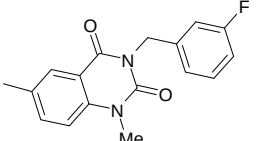
136			H	Na	236	627
137			H	/	112	681
138			H	Na	237	599
139			H	HCl	226	563
140			H	/	/	573
141			H	/	/	587
142			H	Na	/	667

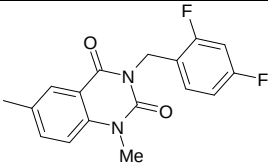
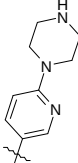
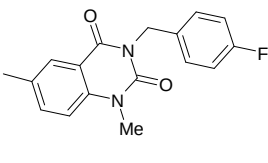
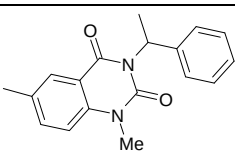
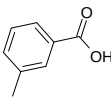
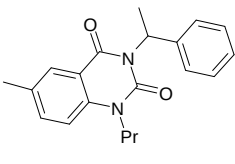
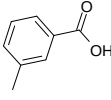
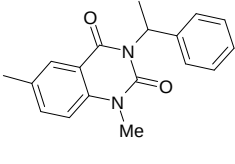
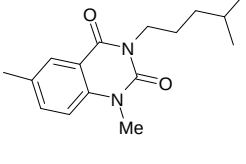
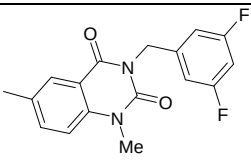
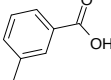
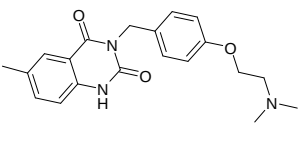
143			H	Na	/	646
144			H	Na	/	648
145			H	/	/	603
146			H	HCl	250	440
147			H	HCl	278	468
148			H	/	294	522
149			H	Na	256	563

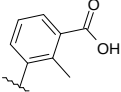
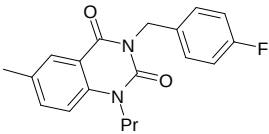
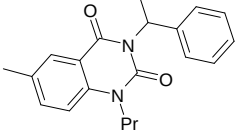
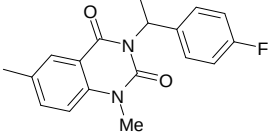
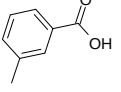
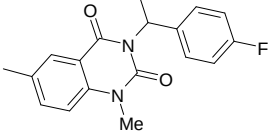
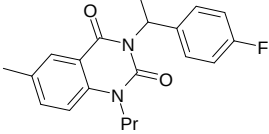
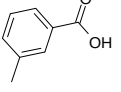
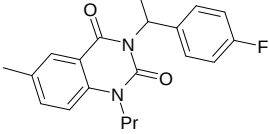
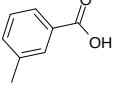
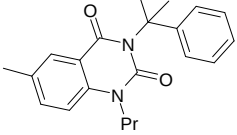
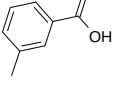
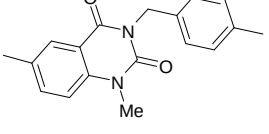
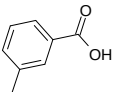
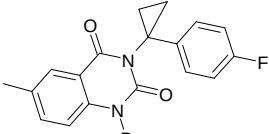
150			H	HCl	225	516
151			H	/	257	536
152			H	/	259	549
153			H	/	128	532
154			H	/	233	537
155			H	HCl	128	564
156			H	/	/	504
157			H	/	278	521
158	Me		H	/	/	471

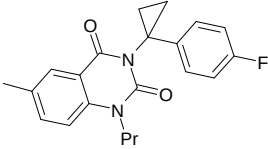
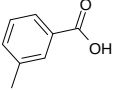
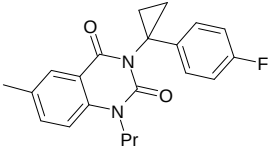
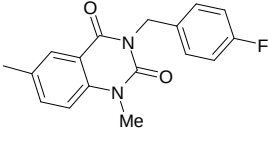
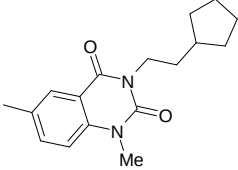
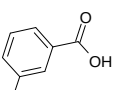
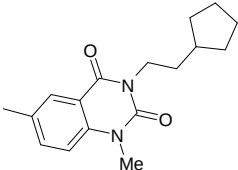
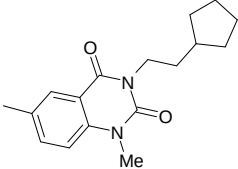
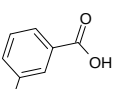
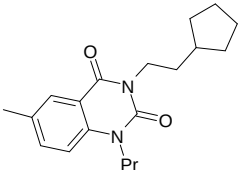
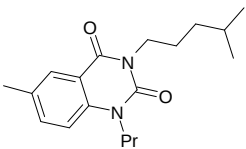
159			H	Na	221	591
160			H	HCl	525	548
161			H	/	250	564
162			H	HCl	230	536
163			H	/	194	509
164			H	/	160	618
165			H	/	/	617
166			H	/	/	482
167			H	/	/	587

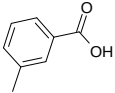
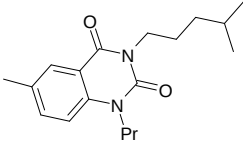
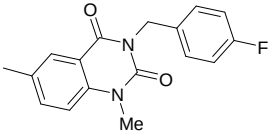
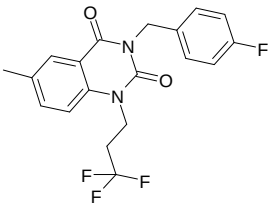
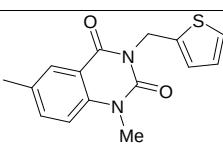
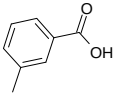
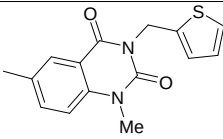
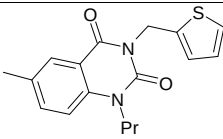
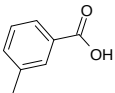
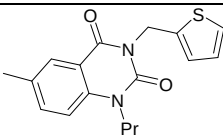
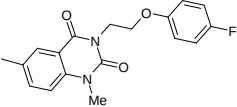
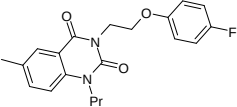
168			H	/	/	506
169			H	/	/	522
170			H	/	/	630
171	Me		H	/	/	443
172			H	Na	/	525
173			H	/	/	524
174			H	/	261	590

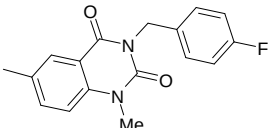
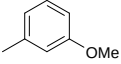
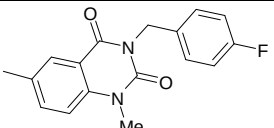
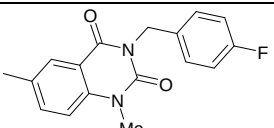
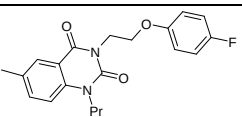
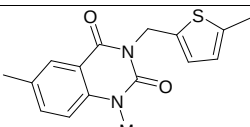
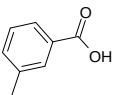
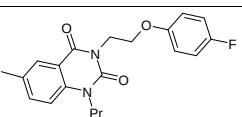
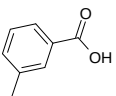
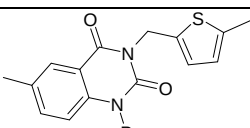
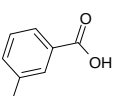
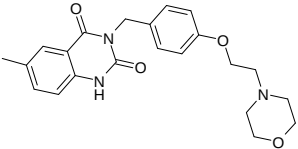
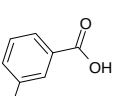
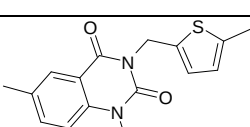
175			H	/	/	498
176			H	/	/	524
177			H	/	/	466
178			H	Na	/	604
179			H	Na	236	591
180			H	HCl	229	530
181			H	Na	270	563
182			H	HCl	261	502
183			H	/	/	506

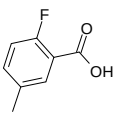
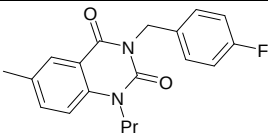
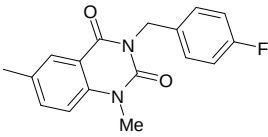
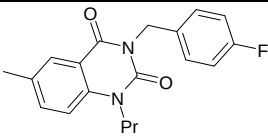
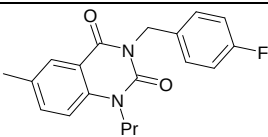
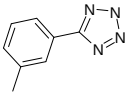
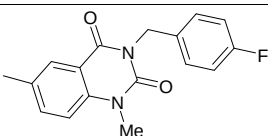
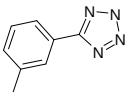
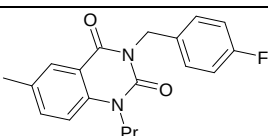
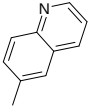
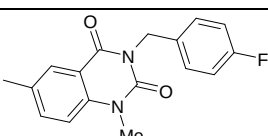
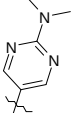
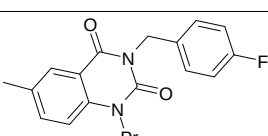
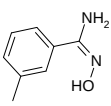
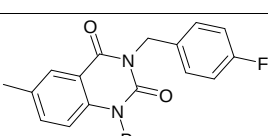
184			H	/	/	524
185			H	/	261	590
186			H	HCl	261	502
187			H	Na	238	573
188			H	Na	274	545
189			H	/	/	498
190			H	/	/	524
191			H	Na	/	604

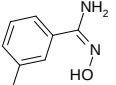
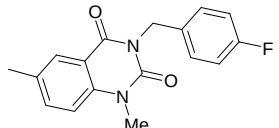
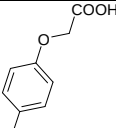
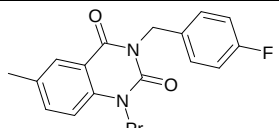
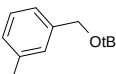
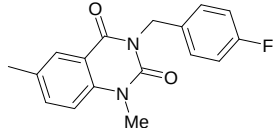
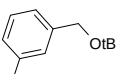
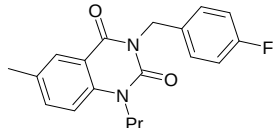
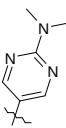
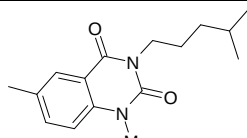
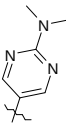
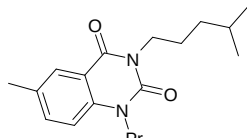
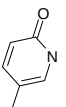
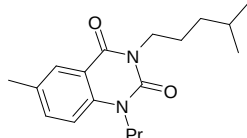
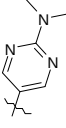
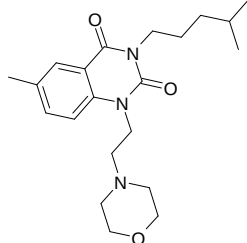
192			H	Na	236	591
193			H	HCl	229	530
194			H	HCl	198	520
195			H	Na	270	563
196			H	HCl	218	548
197			H	Na	233	591
198			H	Na	/	587
199			H	Na	257	545
200			H	Na	285	575

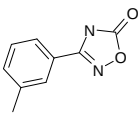
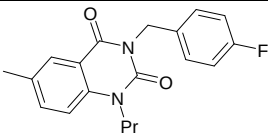
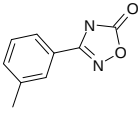
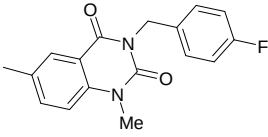
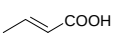
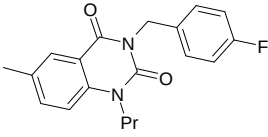
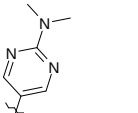
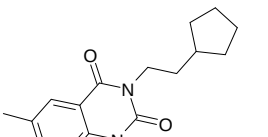
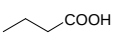
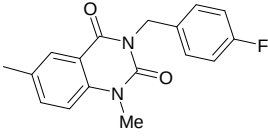
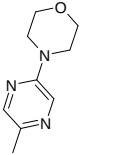
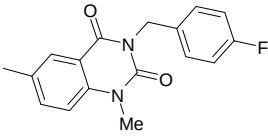
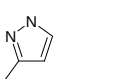
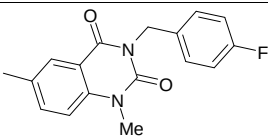
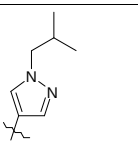
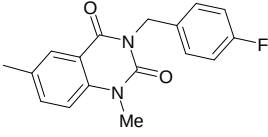
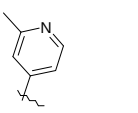
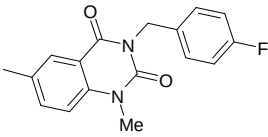
201			H	HCl	264	560
202			H	Na	258	603
203			H	/	/	509
204			H	/	/	494
205			H	Na	/	537
206			H	/	/	510
207			H	Na	/	565
208			H	/	/	510

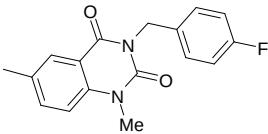
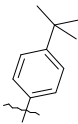
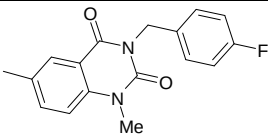
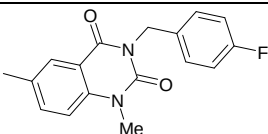
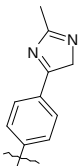
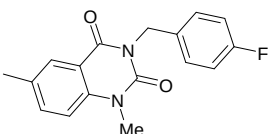
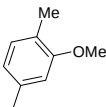
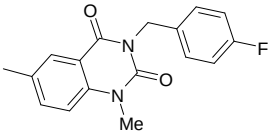
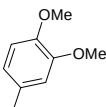
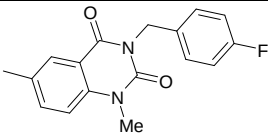
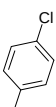
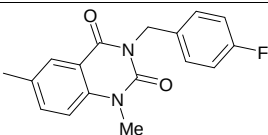
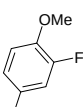
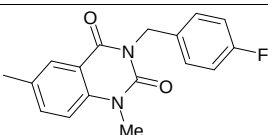
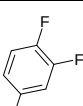
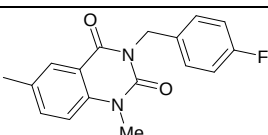
209			H	Na	/	553
210			H	HCl	195	506
211			H	/	240	588
212			H	/	/	494
213			H	Na	/	537
214			H	/	/	522
215			H	Na	/	565
216			H	/	/	536
217			H	/	/	564

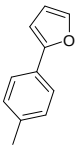
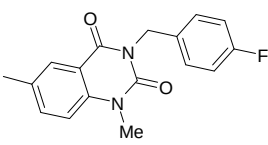
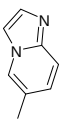
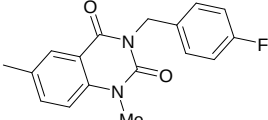
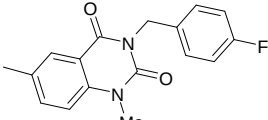
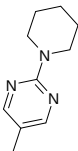
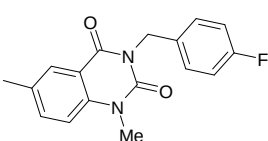
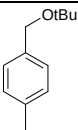
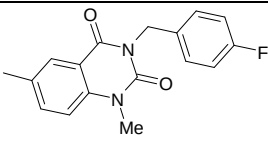
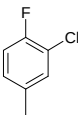
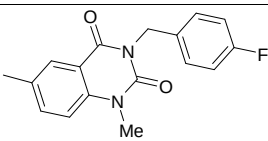
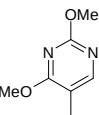
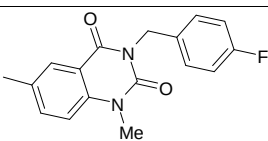
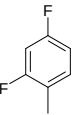
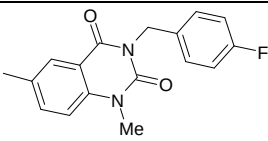
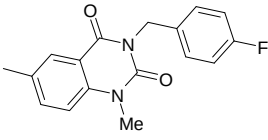
218			H	/	243	511
219			H	/	255	535
220	nBu		H	/	/	485
221			H	/	/	580
222			H	/	/	508
223			H	Na	/	607
224			H	/	/	536
225			H	Na	/	645
226			H	Na	/	579

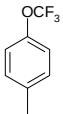
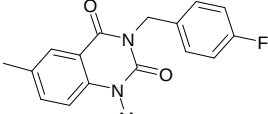
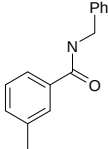
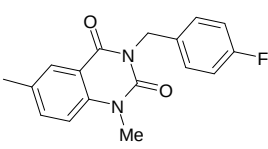
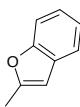
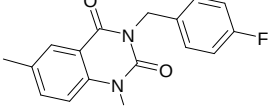
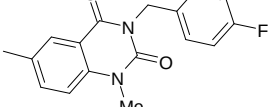
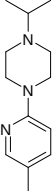
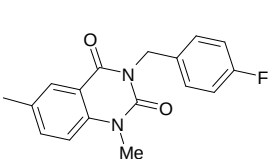
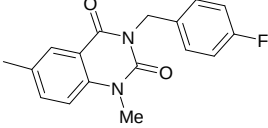
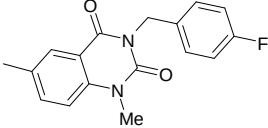
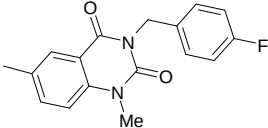
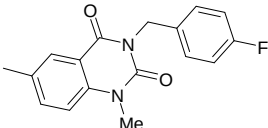
227			H	Na	313	595
228	H		H	/	/	429
229			H	/	146	549
230			H	/	227	575
231			H	/	/	573
232			H	/	/	601
233			H	HCl	290	556
234			H	/	/	578
235			H	/	/	591

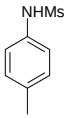
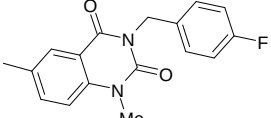
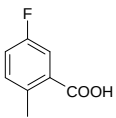
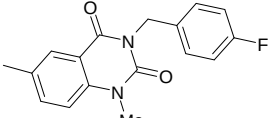
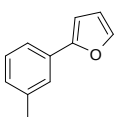
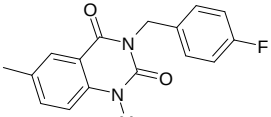
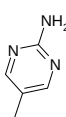
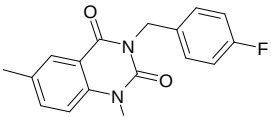
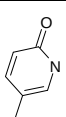
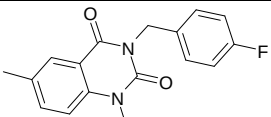
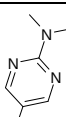
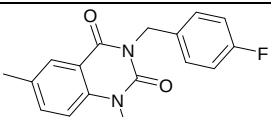
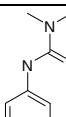
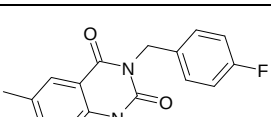
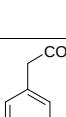
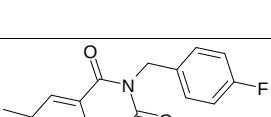
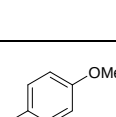
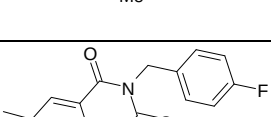
236			H	/	/	563
237			H	Na	217	607
238			H	/	182	591
239			H	/	108	619
240			H	/	/	526
241			H	/	/	554
242			H	/	285	550
243			H	/	/	625

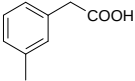
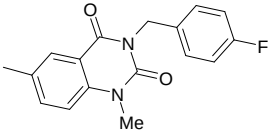
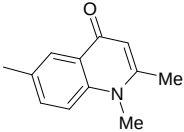
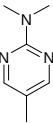
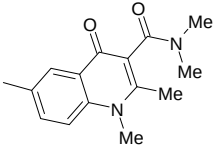
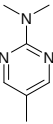
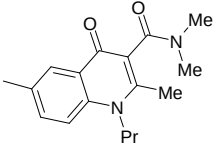
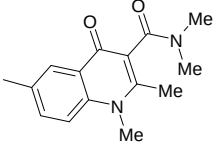
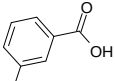
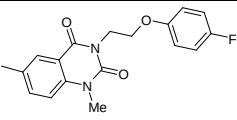
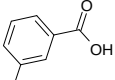
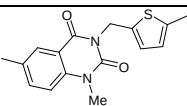
244			H	/	/	617
245			H	/	/	589
246			H	Na	342	527
247			H	/	/	566
248			H	Na	349	501
249			H	HCl	/	592
250			H	HCl	/	495
251			H	HCl	/	551
252			H	HCl	/	520

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

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

271			H	HCl	/	589
272			H	HCl	/	638
273			H	HCl	/	545
274			H	HCl	/	556
275			H	HCl	/	632
276			H	HCl	/	509
277			H	HCl	/	555
278			H	HCl	/	556
279			H	HCl	/	573

280			H	HCl	/	598
281			H	HCl	/	567
282			H	HCl	/	571
283			H	HCl	/	522
284			H	HCl	/	522
285			H	HCl	/	550
286			H	HCl	/	522
287			H	HCl	/	563
288			H	HCl	/	553

289			H	HCl	/	563
290			H	/	/	395
291			H	/	/	510
292			H	/	/	538
293			H	/	/	466
294			H	Na	/	579
295			H	Na	/	551

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto inhibidor de los FGF.

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

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

10 Para hacer esto, se depositan matrices compuestas por matrigel (growth factor reduced matrigel, Becton Dickinson 356230) y colágeno (colágeno de cola de rata de tipo I, Becton Dickinson 354236) a razón de 160µl en cada pocillo de la cámara de cultivo (Biocoat Cellware collagen, Tipo I, 8 pocillos culturessides: Becton Dickinson 354630), ó 60µl por pocillo de placas de 96 pocillos (Biocoat collagenI cellware, Becton Dickinson 354407). La matriz se prepara mezclando 1/3 de
15 matrigel, 1 mg/ml final de colágeno, NaOH 0,1N (0,026x el volumen de colágeno en µl), PBS 1x, el volumen se ajusta con agua. Se mantienen los geles durante 1 hora, a 37°C, para permitir su polimerización. A continuación, se sembraron células endoteliales venosas humanas (HUVEC ref: C-12200 – Promocell) a $15 \cdot 10^3$ ó $6 \cdot 10^3$ células/pocillo en 400 ó 120 µl (para las placas de 8 ó 96 pocillos respectivamente)
20 de medio EBM (Clonetics C3121) + 2 % FBS + hEGF 10µg/ml. Se estimulan con 1 ó 3 ng/ml de FGF-2 (R&D system, 133-FB-025; Invitrogen, PHG0026) durante 24h a 37 °C en presencia de 5 % de CO₂. Después de 24 horas, se mide la longitud de la red de microtúbulos formados con ayuda de un sistema de análisis de imágenes asistido por ordenador (Imagenia Biocom, Courtaboeuf, Francia) y se determina la
25 longitud total de los pseudotúbulos en cada pocillo. La media de la longitud total de la red de microcapilares se calcula en µm para cada condición correspondiente a la media sobre 6 replicados.

30 La estimulación con FGF2 permite la inducción de la formación de nuevos túbulos. Un antagonista de los FGF-R se considera como activo en este ensayo a partir del momento en el que es capaz de inhibir parcialmente esta angiogénesis a una dosis inferior o igual a 300nM

Ejemplo de cribado de antagonistas de los FGF-R.

En este experimento, las moléculas se evalúan a 3 y 30nM sobre una

inducción de la angiogénesis de células humanas HUVEC con FGF-2. Los compuestos N° 71, 72 (ejemplo 11) y 68 se declaran activos porque presentan una actividad inhibidora de la formación de pseudotúbulos superior o igual a 20 % a una dosis inferior o igual a 300nM.

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

Compuestos n°	3nM	30nM
71	-1	41
72	36	24
68	37	52

Ejemplo 19: Proliferación *in vitro* de células HUVEC inducida por FGF2

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

- 15 Para hacer esto, se siembran células endoteliales venosas humanas HUVEC (promocell, C-12200) a razón de 5.000 células por pocillo de una placa de 96 pocillos (Biocoat collagenI cellware, Becton Dickinson 354650) en 100µl de medio de supresión RPMI1640 (Invitrogen, 31872-025) suplementado con 0,5 ó 1 % SVF, 2mM glutamina 2mM, piruvato de sodio 1x (Invitrogen, 11360-039) y NEAA 1x (Invitrogen, 11140-035) durante una noche a 37°C en presencia de 5 % de CO₂. A
- 20 la mañana siguiente, el medio se aspira y se reemplaza por 50µl de medio de supresión que contiene los antagonistas a una concentración 2x a los que se añaden 50µl de FGF-2 (R&D system, 133-FB-025; Invitrogen, PHG0026) a 0,2ng/ml (es decir, 2x). Después de 48 ó 72h, se añaden 100µl de Cell Titer-GLO™ Luminescent Cell Viability Assay (Promega, G7571) durante 10 min con el fin de
- 25 medir mediante un luminómetro la cantidad de ATP presente en las células y en relación con el número de células por pocillo correspondiente a la proliferación celular.

Los antagonistas de la presente invención se consideran activos a partir del

momento en el que son capaces de inhibir la proliferación de las células HUVEC inducida por FGF-2 a una dosis inferior o igual a 300nM.

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

- 5 Los compuestos nº 49 (ejemplo 4), 71 y 72 (ejemplo 11) son capaces de inhibir la proliferación celular inducida por FGF-2 porque, en su presencia, se observa una reducción de la proliferación superior o igual a 20 % para dosis inferiores o iguales a 300nM.

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

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

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

Ejemplo 20: Modelo de angiogénesis inflamatoria en el ratón

- 20 La angiogénesis se requiere para el desarrollo de las enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide. La formación de nuevos vasos permite no solamente la perfusión de los tejidos patológicos sino también el transporte de citoquinas responsables del establecimiento del carácter crónico de la enfermedad.

- 25 El modelo descrito por Colville-Nash *et al* en 1995 permite estudiar los agentes farmacológicos susceptibles de modular la aparición de la angiogénesis en un contexto inflamatorio. El modelo se desarrolla en ratones hembras OF1 (Charles River laboratories) de aproximadamente 25g y en grupos de 12. Los animales se anestesian con pentobarbital sódico (60 mg/kg; Sanofi Nutrition Santé animale)) por vía intraperitoneal. Se crea una bolsa de aire sobre la espalda del ratón por

inyección subcutánea de 3 ml de aire. Después de despertarse, los animales reciben un tratamiento en general por cebado y reciben una inyección de 0,5 ml de adyuvante de Freund (Sigma) con 0,1 % de aceite de crotón (Sigma) en la bolsa. Siete días después, los ratones se anestesian de nuevo y se colocan en una placa calentadora a 40°C. Se inyecta un ml de carmín rojo (Aldrich chemicals, 5% en 10 % de gelatina) en la vena de la cola. Los animales a continuación se ponen a 4°C durante 2-3 horas. Se toman las pieles y se ponen a secar durante 24 h en una estufa a 56°C. Los tejidos secos se pesan y se colocan en 1,8 ml de disolución de digestión (ditiotritol 2 mM, Na₂HPO₄ 20mM, EDTA 1 mM, papaína 12 U/ml) durante 24 h. El colorante es entonces disuelto en 0,2 ml de NaOH 5M. Las pieles se centrifugan a 2.000rpm durante 10 mn a temperatura ambiente. Los sobrenadantes se filtran sobre membranas de acetato de celulosa de 0,2 µm. Los filtrados se leen en un espectrofotómetro a 492 nm frente a una escala patrón 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 medios (± sem). Las diferencias entre los grupos se ensayan con un ANOVA seguido de un ensayo de Dunnet, en el que el grupo de referencia es el grupo « control disolvente ».

Los antagonistas de los FGF-R se evalúan entre 1 y 50 mg/kg utilizando metilcelulosa / tween (0,6 % v/v) como vehículo o cualquier otro vehículo que permita la solubilización del principio activo. Las moléculas se administran diariamente oralmente (una o dos veces al día) con la alimentación. Los antagonistas de la presente invención se consideran como activos a partir del momento en el que permiten una reducción significativa del parámetro angiogénico, es decir, la reducción de la cantidad de colorante rojo carmín en las pieles de los animales tratados.

Ejemplo de evaluación de los antagonistas de los FGF-R en el modelo de angiogénesis inflamatoria en ratones. Los compuestos n° 49 (ejemplo 4) y 72 (ejemplo 11) a 10mg/kg, después de una semana de tratamiento diario, reducen de forma significativa los dos parámetros medidos: el peso del granuloma (peso seco de la piel) correspondiente a la parte de inflamación del modelo y el contenido en colorante correspondiente a la angiogénesis.

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

Modelo de angiogénesis inflamatoria	Inhibición en % del parámetro inflamatorio (masa del granuloma)	Inhibición en % del parámetro angiogénico (contenido en colorante)
Compuesto n° 49 (ejemplo 4); 10 mg/kg.	40	46
Compuesto n° 223 (ejemplo 17); 10 mg/kg.	25	43
Compuesto n° 72 (ejemplo 11); 10 mg/kg.	38	43
Compuesto n° 71; 30mg/kg	28	40
Compuesto n° 149; 10 mg/kg.	14	30
Compuesto n° 215; 10 mg/kg.	21	39
Compuesto n° 10 (ejemplo 2); 30mg/kg	19	19

Ejemplo 21: Modelo de carcinoma mamario ortotópico 4T1 en el ratón

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

10 Las células 4T1 se cultivan en medio RPMI1640, 10 % SVF, 1 % glutamina suplementado con 1mg/ml de geneticina. El día de la inyección en el ratón, la concentración celular de las 4T1 se ajusta a $2 \cdot 10^6$ células/ml en PBS con el fin de inyectar $1 \cdot 10^5$ células en 50µl.

15 Los ratones (Balb/c, hembras, Charles. River, 8+/-2 semanas aproximadamente) se anestesian por inyección intraperitoneal de una mezcla 5 % Rompum (xilazina), 10 % Imalgene (ketamina) y 85 % NaCl a razón de 10ml/kg. La zona de la inyección (pezón en la parte superior y a la derecha) se desinfecta con hexomedina. Después de haber agitado las células, se toman 50µl en una jeringa y

se inyectan en el pezón con una aguja 26G. El día de la inyección corresponde a J1. Cada grupo de ratones tiene un número de 15 (10 ratones se destinan a las dosificaciones ELISA y 5 ratones a la histología. Los antagonistas de los FGF-R se evalúan entre 1 y 50 mg/kg en metilcelulosa / tween (0,6 % v/v) o cualquier otro
5 vehículo que permita la solubilización del principio activo. Las moléculas se administran diariamente oralmente (una o dos veces al día) con sonda nasogástrica y de J5 a J21, víspera de la toma. A partir de J5, los tumores se miden cuando es posible, cada dos días, incluso todos los días hasta el final del experimento mediante un calibrador (pie de rey). Se hace de la manera siguiente: la longitud
10 mayor (L) y la perpendicular respecto al centro (l) se miden en mm. El volumen en mm^3 se define gracias a la fórmula matemática que determina el volumen de un elipsoide: $(l^2 * L) * 0,52$. El día de la toma, en general J22, los ratones se sacrifican por exceso de pentobarbital sódico después de haber medido el volumen de los tumores. Los tumores se desprenden, se fotografían y se pesan. Los pulmones se
15 toman igualmente y las metástasis se cuentan después de coloración de boin.

Los antagonistas de la presente invención se consideran como activos a partir del momento en el que permiten una reducción significativa del volumen del tumor y/o del número de metástasis pulmonares.

Ejemplo de carcinoma mamario 4T1 en el ratón.

20 Los compuestos considerados como activos en el modelo de angiogénesis inflamatoria se evalúan en el modelo de carcinoma mamario 4T1 en el ratón entre 1 y 50 mg/kg y han mostrado una reducción del volumen tumoral hasta 49 % y una disminución del número de metástasis pulmonares hasta 33 %.

Parece, por lo tanto, que los compuestos de fórmula (I) según la presente
25 invención, por su efecto antagonista del FGF, reducen *in vitro* e *in vivo* la angiogénesis, el crecimiento tumoral y la formación de metástasis.

De manera general, los FGF y sus receptores están implicados de forma importante por medio de secreciones autocrinas, paracrinas o yuxtacrinas en los fenómenos de desregulación de la estimulación del crecimiento de las células cancerosas.
30 Además, los FGF y sus receptores ejercen influencia sobre la angiogénesis tumoral, que juega un papel preponderante a la vez sobre el crecimiento del tumor y 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. Así, se observa a la vez una proliferación incontrolada de células endoteliales y una movilización de angioblastos a partir de la médula ósea en los procesos de neovascularización de los tumores. Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que varios factores de crecimiento estimulan la proliferación endotelial, y principalmente FGF-1 o a-FGF y FGF-2 o b-FGF. Estos dos factores inducen la proliferación, la migración y la producción de proteasas por las células endoteliales en cultivo y la neovascularización *in vivo*. Los a-FGF y b-FGF interactúan con las células endoteliales por medio de dos clases de receptores, los receptores de alta afinidad con actividad tirosina quinasa (FGF-R) y los receptores de baja afinidad de tipo heparán sulfato proteoglicano (HSPG) situados en la superficie de las células y en las matrices extracelulares. Aunque el papel paracrino de estos dos factores sobre las células endoteliales se ha descrito ampliamente, los FGF podrían igualmente intervenir sobre estas células a través de un proceso autocrino. Así, los FGF y sus receptores representan dianas muy pertinentes para las terapias dirigidas a inhibir los procesos de angiogénesis (Keshet E, Ben-Sasson SA., *J. Clin. Invest.*, (1999), vol. 501, p 104-1497; Presta M, Rusnati M, Dell'Era P, Tanghetti E, Urbinati C, Giuliani R *et al*, *Nueva York: Plenum Publishers*, (2000), p 7-34, Billottet C, Janji B, Thierry J.P., Jouanneau J, *Oncogene*, (2002) vol. 21, p 8128-8139).

Por otro lado, estudios sistemáticos dirigidos a determinar la expresión debida a los FGF y de sus receptores (FGF-R) sobre diferentes tipos de células tumorales ponen de manifiesto que una respuesta celular a estos dos factores es funcional en una gran mayoría de líneas tumorales humanas estudiadas. Estos resultados apoyan la hipótesis de que un antagonista de los receptores de los FGF podría igualmente 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, p 81-451).

Los FGF juegan un papel importante en el crecimiento y mantenimiento de las células de la próstata. Se ha demostrado a la vez en modelos animales y en el ser humano que una alteración de la respuesta celular a estos factores juega un papel primordial en la progresión del cáncer de próstata. En efecto, en estas patologías se registra a la vez un aumento de la producción de los a-FGF, b-FGF, FGF-6, FGF-8 etc... por los fibroblastos, las células estromales, las células basales residuales, las células endoteliales presentes a nivel del tumor y un aumento de la

- expresión de los receptores de los FGF y de los ligandos por las células tumorales. Así, se opera una estimulación paracrina de las células cancerosas de la próstata y este proceso será un componente importante de esta patología. Un compuesto que posee una actividad antagonista de los receptores de los FGF tal como los
- 5 compuestos de la presente invención puede representar una terapia de primera línea en estas patologías (Giri D, Ropiquet F., *Clin.Cancer Res.*, (1999), vol. 71, p 5-1063; Doll JA, Reiher FK, Crawford SE, Pins MR, Campbell SC, Bouck NP., *Prostate*, (2001), vol. 305, p 49-293) (Sahadevan *et al.*, 2007) (Kwabi-Addo *et al.*, 2004).
- 10 Varios trabajos muestran la presencia de FGF y de sus receptores FGF-R a la vez en líneas tumorales humanas de mama (principalmente MCF7) y en biopsias de tumores. Estos factores serán responsables en esta patología de la aparición de fenotipo muy agresivo y que induce una fuerte metástasis. Así, un compuesto que posee una actividad antagonista de los receptores FGF-R, como los compuestos de
- 15 la fórmula I, puede representar una terapia de primera línea en estas patologías (Vercoutter-Edouart A-S, Czeszak X, Crépin M, Lemoine J, Boilly B, Le Bourhis X *et al.*, *Exp.Cell Res.*, (2001), vol. 262, p59-68) (Schwertfeger, 2009).
- Los melanomas cancerosos son tumores que inducen con una frecuencia importante metástasis y que son muy resistentes a los diferentes tratamientos de
- 20 quimioterapia. Los procesos de angiogénesis juegan un papel preponderante en la progresión de un melanoma canceroso. Además, 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 como el a-FGF y el b-FGF. Por otro lado,
- 25 se ha demostrado que una inhibición del efecto celular de estos dos factores por el receptor FGF-R1 soluble bloquea *in vitro* la proliferación y la supervivencia de las células tumorales de melanoma y bloquea *in vivo* la progresión tumoral. Así, un compuesto que posee una actividad antagonista de los receptores de los FGF como los compuestos de la presente invención puede representar una terapia de
- 30 primera línea en estas patologías (Rofstad EK, Halsor EF., *Cancer Res.*, (2000); Yayon A, Ma Y-S, Safran M, Klagsbrun M, Halaban R., *Oncogene*, (1997), vol. 14, p 2999-3009).

Las células de glioma producen *in vitro* e *in vivo* a-FGF y b-FGF y poseen en su superficie diferentes receptores de los FGF. Esto sugiere, por lo tanto, que estos

dos factores por un efecto autocrino y paracrino juegan un papel pivotante en la progresión de este tipo de tumor. Además, como la mayor parte de los tumores sólidos, la progresión de los gliomas y su capacidad de inducir metástasis es muy dependiente de los procesos angiogénicos en el tumor primario. Se ha demostrado
5 igualmente que los antisentidos del receptor FGF-R1 bloquean la proliferación de astrocitomas humanos. Además, se describen derivados de naftalenosulfonatos para inhibir los efectos celulares de los a-FGF y b-FGF *in vitro* y la angiogénesis inducida por estos factores de crecimiento *in vivo*. Una inyección intracerebral de estos compuestos induce un aumento muy significativo de la apoptosis y una
10 disminución importante de la angiogénesis traduciéndose en una regresión considerable de gliomas en la rata. Así, un compuesto que posee una actividad antagonista de los a-FGF y / o b-FGF y / o de los receptores de los FGF, como los compuestos de la presente invención, puede representar una terapia de primera línea en estas patologías (Yamada SM, Yamaguchi F, Brown R, Berger MS, Morrison RS, *Glia* , (1999), vol. 76, p 28-66; Auguste P, Gürsel DB, Lemièrre S, Reimers D, Cuevas P, Carceller F et al., *Cancer Res.*, (2001), vol. 26, p 61-1717) (Loilome *et al.*, 2008).

Una angiogénesis activa se describe igualmente para los hepatocarcinomas o carcinoma hepatocelular (HCC). *In vivo*, la progresión tumoral de los HCC necesita
20 un aporte importante de oxígeno y nutrientes. Los hepatocarcinomas son tumores típicamente angiogénicos, porque se observa una alteración drástica a nivel de la vascularización arterial y esto da lugar a la adquisición de un potencial invasivo y metastásico (Tanaka *et al.*, 2006). Los FGF participan activamente en el desarrollo de la angiogénesis tumoral en los HCC y se asocian frecuentemente al proceso
25 inflamatorio. Están igualmente sobreexpresados en el marco de las hepatitis crónicas y de la cirrosis de hígado (Uematsu *et al.*, 2005) y el nivel sérico de FGF se ha correlacionado con la progresión clínico-patológica de los HCC. Además, se ha descrito que el receptor FGF-R4 así como el FGF-R1 participan activamente en la tumorigénesis de los HCC (Huang *et al.*, 2006) (Nicholes *et al.*, 2002). Los
30 antagonistas de la presente invención pueden ser, por lo tanto, un tratamiento de primera línea de los carcinomas hepatocelulares o hepatocarcinomas.

En los cánceres de pulmón de tipo NSCLC (Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas), trabajos recientes muestran que los b-FGF, FGF-9, FGF-R1 y FGF-R2

se coexpresan regularmente en las líneas de cáncer NSCLC y especialmente en las resistentes al tratamiento anti-EGFR como el gefitinib. Estas expresiones están relacionadas con la capacidad de proliferación por una señalización celular autocrina y crecimiento independiente de un anclaje de los tumores de tipo NSCLC y principalmente el insensible al tratamiento con gefitinib (Marek *et al.*, 2008). Además, se ha sugerido que el b-FGF juega un papel importante en la supervivencia de las células NSCLC durante el tratamiento con quimioterapia induciendo la sobreexpresión de las proteínas anti-apoptóticas BCL-2, BCL-X, XIAP o BIRC3 (Pardo *et al.*, 2002, 2003 y 2006). Así, un antagonista de los receptores de los FGF como los de la presente invención, pueden representar una terapia de primera línea de los cánceres de pulmón de tipo NSCLC, solos, en asociación con inhibidores del receptor del EGF o con quimioterapias.

En aproximadamente 10 % de los cánceres gástricos, se observa una amplificación génica de FGF-R2. Esta amplificación está asociada a un pronóstico vital bajo para los cánceres de tipo difuso. La proliferación de las células tumorales puede ser independiente del ligando o dependiente de la activación paracrina por FGF-7 (Turner *et al.*, 2010). Los antagonistas de la presente invención pueden ser, por lo tanto, un tratamiento de primera línea de los cánceres gástricos.

Más recientemente se ha documentado el papel potencial de los agentes pro angiogénicos en las leucemias y linfomas. En efecto, de manera general se ha descrito que los clones celulares en estas patologías pueden bien destruirse de forma natural por el sistema inmunitario, bien bascular en un fenotipo angiogénico que favorece su supervivencia y a continuación su proliferación. Este cambio de fenotipo se induce por una sobreexpresión de factores angiogénicos, principalmente por los macrófagos y / o una movilización de estos factores a partir de la matriz extracelular (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), vol. 207, p 106-190). Entre los factores angiogénicos, se ha detectado el b-FGF en numerosas líneas celulares tumorales linfoblásticas y hematopoyéticas. Los receptores de los FGF están igualmente presentes en la mayoría de estas líneas, sugiriendo un posible efecto celular autocrino de los a-FGF y b-FGF, que induce la proliferación de estas células. Por otro lado, se ha descrito que la angiogénesis de la médula ósea por efectos paracrinus estaba correlacionada con la progresión de algunas de estas patologías.

De forma más particular, se ha mostrado en las células CLL (leucemia linfocítica crónica) que el b-FGF induce un aumento de la expresión de la proteína anti-apoptótica (Bcl2), lo que da lugar a un aumento de la supervivencia de estas células y participa así de forma importante en su cancerización. Además, las tasas
5 de b-FGF medidas en estas células están muy bien correlacionadas con el estado de avance clínico de la enfermedad y la resistencia a la quimioterapia aplicada en esta patología (fludarabina). Así, un compuesto que posee una actividad antagonista de los receptores FGF, como los compuestos de la presente invención, puede representar una terapia de primera línea bien solo o bien en asociación con
10 fludarabina u otros productos activos en esta patología (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), vol. 207, p 106-190; Gabrilove JL, *Oncologist*, (2001), vol. 6, p 4-7).

Además, se ha mostrado en numerosos trabajos recientes que los FGF y FGF-R participan activamente en la resistencia de las células tumorales y/o endoteliales a
15 los tratamientos por quimioterapias, radioterapias o también a los tratamientos anti-VEGF. Estas resistencias se basan en diferentes mecanismos celulares como la protección contra la apoptosis por una regulación positiva de la proteína Bcl-xl por FGF-R4 en el caso de la resistencia de cáncer mamario a la doxorubicina (Roidl *et al.*, 2009) o por la producción de FGF-2 en el marco de una resistencia al cisplatino
20 de tumores de la vejiga (Miyake *et al.*, 1998), por la activación de la vía Pi3K/AKT por la pareja FGF2/FGF-R1 en el caso de resistencia a la citarabina de células de leucemia mieloides agudas (Karajannis *et al.*, 2006), por la estimulación de la vía RAS/MAP-K, PI3-K y mTOR por el FGF-1 para determinados tumores mamarios resistentes a los tratamientos anti-estrógeno (Manuvakhova *et al.*, 2006). La pareja
25 FGF/FGF-R está implicada igualmente en la resistencia a los tratamientos anti-VEGF en el marco de carcinomas pancreáticos (Casanovas *et al.*, 2005) o de glioblastomas (Batchelor *et al.*, 2007) o también en los fenómenos de resistencias a las radioterapias (Gu *et al.*, 2004; Moyal *et al.*, 2009). Así, los compuestos de la presente invención podrían asociarse a las terapias existentes para limitar la
30 aparición de fenómenos de resistencia.

Además, la invasión tumoral, uno de los marcadores de la malignidad, consiste en la translocación de células tumorales del foco neoplásico inicial hacia los tejidos anfitriones circundantes, lo que permite al tumor penetrar en el interior del endotelio vascular con el fin de circular y formar focos metastásicos distantes del tumor
35 primario. Cada vez más artículos recientes sugieren que los cambios en la

arquitectura tisular en la periferia del tumor serían el origen del proceso de transición epitelial-mesenquimatoso (EMT). El EMT es un proceso celular por el que las células epiteliales modulan su fenotipo y adquieren las propiedades de las células mesenquimatosas por la disrupción de la adhesión intercelular y el aumento de la motilidad celular jugando así un papel crucial en la progresión tumoral confiriendo un fenotipo invasivo y metastásico a los carcinomas. Los factores de crecimiento como los FGF participan en este proceso celular por su actividad estimuladora de la migración y de la invasión celular pero igualmente, para los receptores de los FGF, por su capacidad para interaccionar con las cadherinas, facilitando así la migración de las células tumorales (Cowin *et al.*, 2005). Los antagonistas de los FGF-R descritos en la presente memoria, pueden utilizarse para prevenir estas fases metastásicas en un gran número de cánceres.

Existe una correlación entre el proceso de angiogénesis de la médula ósea y las « enfermedades extramedulares » en las CML (leucemia mielomonocítica crónica). Diferentes estudios demuestran que la inhibición de la angiogénesis, en particular por un compuesto que posee una actividad antagonista de los receptores de los FGF, podría representar una terapéutica de primera línea en esta patología.

La proliferación y la migración de células musculares lisas vasculares contribuye a la hipertrofia íntima de las arterias y juega así un papel preponderante en la aterosclerosis y en la restenosis después de la angioplastia y endoarterectomía.

Los estudios *in vivo* muestran, después de lesión de la carótida por « daño con balón », una producción local de α -FGF y de β -FGF. En este mismo modelo un anticuerpo neutralizante anti FGF2 inhibe la proliferación de las células musculares lisas vasculares y disminuye así la hipertrofia íntima.

Una proteína quimérica FGF2 unida a una molécula tal como la saporina 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, p 84-778; Waltenberger J., *Circulation*, (1997), p 96-4083).

Así, los antagonistas de los receptores FGF, tales como los compuestos de la presente invención representan una terapia de primera línea, bien solos, bien en asociación con los compuestos antagonistas de otros factores de crecimiento implicados en estas patologías como el PDGF, en el tratamiento de las patologías asociadas a la proliferación de células musculares lisas vasculares tales como la

aterosclerosis, la restenosis post-angioplastia o después de la colocación de prótesis endovasculares (stents) o durante puentes aorto-coronarios.

La hipertrofia cardíaca interviene como repuesta a una tensión de la pared ventricular inducida por una sobrecarga en términos de presión o de volumen. Esta
5 sobrecarga puede ser consecuencia de numerosos estados fisiopatológicos como la hipertensión, la AC (coartación aórtica), infarto de miocardio y diferentes trastornos vasculares. Las consecuencias de esta patología son cambios morfológicos, moleculares y funcionales como la hipertrofia de los miocitos cardíacos, la acumulación de proteínas matriciales y la re-expresión de genes
10 fetales. El b-FGF está implicado en esta patología. En efecto, la adición de b-FGF a cultivos de cardiomiocitos de rata recién nacida modifica el perfil de los genes correspondientes a las proteínas contráctiles conduciendo a un perfil de genes de tipo fetal. De forma complementaria los miocitos de rata adulta muestran una respuesta hipertrófica bajo efecto del b-FGF, estando esta respuesta bloqueada por
15 los anticuerpos neutralizantes anti b-FGF. Experimentos realizados *in vivo* sobre ratones transgénicos « knock-out » para el b-FGF, muestran que el b-FGF es el factor estimulante principal de la hipertrofia de los miocitos cardíacos en esta patología (Schultz JeJ, Witt SA, Nieman ML, Reiser PJ, Engle SJ, Zhou M *et al.*, *J.Clin. Invest.*, (1999), vol. 19, p 104-709). Así un compuesto, como los compuestos
20 de la presente invención, que posee una actividad antagonista de los receptores de los FGF representa una terapia de primera línea en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y cualquier otra patología asociada a una degeneración del tejido cardíaco. Este tratamiento podría realizarse solo o en asociación con los tratamientos corrientes (beta-bloqueantes, diuréticos, antagonistas de angiotensina, antiaritmicos, anti-cálcicos, 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 incremento de los depósitos de proteínas matriciales. De forma más precisa el a-FGF y el b-FGF están presentes en las
30 membranas pre-retinianas de pacientes que sufren de retinopatías diabéticas, en las membranas de los capilares subyacentes y en el humor vítreo de enfermos que sufren de retinopatías proliferativas. Un receptor del FGF soluble capaz de unir a la vez el a-FGF y el b-FGF se desarrolla en los trastornos vasculares unidos a la diabetes (Tilton RG, Dixon RAF, Brock TA., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, (1997), vol.
35 84, p 6-1671). Así un compuesto, como los compuestos de fórmula I que poseen

una actividad antagonista de los receptores de los FGF representa una terapia de primera línea bien solo, bien en asociación con los compuestos antagonistas de otros factores de crecimiento implicados en estas patologías como el VEGF.

La fibrosis es la formación anormal de tejidos cicatrizales que se produce después de una lesión tisular y que da lugar a una alteración crónica y progresiva de los órganos afectados lo que puede desembocar en una disfunción grave del órgano afectado. Puede tener lugar en todos los tejidos pero principalmente es importante a nivel de los órganos expuestos a las agresiones químicas o biológicas como los pulmones, la piel, los riñones, el tubo digestivo, el hígado ... Los FGF participan en este proceso celular favoreciendo la producción y la acumulación de matrices extracelulares por los fibroblastos, su proliferación e infiltración a nivel de numerosos órganos como los riñones o los pulmones (Khalil *et al.*, 2005) (Strutz *et al.*, 2003). Los antagonistas de la actividad de estos FGF como las moléculas de la presente invención pueden utilizarse solos o en asociación en el tratamiento de la fibrosis.

La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad crónica con una etiología desconocida. Cuando afecta a numerosos órganos, la forma más severa de RA es una inflamación sinovial de las articulaciones progresiva que acaba en la destrucción. La angiogénesis parece afectar de forma importante la progresión de esta patología. Así, el a-FGF y el b-FGF se han detectado en el tejido sinovial y en el fluido articular de pacientes que padecen RA, indicando que este factor de crecimiento interviene en la iniciación y / o la progresión de esta patología. En los modelos de AIA (modelo de artritis inducido por adyuvante) en la rata, se ha mostrado que la sobreexpresión de b-FGF incrementa la gravedad de la enfermedad mientras que un anticuerpo neutralizante anti b-FGF bloquea la progresión de la RA (Malemud, 2007) (Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Irida T *et al.*, *J.Immunol.*, (2002), vol. 57, p 168-450; Manabe N, Oda H, Nakamura K, Kuga Y, Uchida S, Kawaguchi H, *Rheumatol*, (1999), vol. 20, p 38-714). Así, los compuestos según la invención representan una terapia de primera línea en esta patología.

Artículos científicos recientes documentan la implicación del b-FGF en el dolor neuropático. En efecto, se observa un aumento de la producción de b-FGF astroglial en los astrocitos después de una lesión de la médula espinal (Madiat *et al.*, 2003). Este b-FGF contribuye al dolor neuropático de contacto o alodinia. El

tratamiento mediante un anticuerpo neutralizante anti-FGF2 reduce esta alodinia mecánica (Madiat *et al.*, 2005). Los antagonistas de la presente invención son tratamientos de primera línea del dolor inhibiendo el efecto del FGF-2 sobre estos receptores.

- 5 Se ha descrito igualmente que los niveles de factores de crecimiento que tienen una actividad pro angiogénica tales como los FGF-1 y -2 estaban muy aumentados en el líquido sinovial de pacientes que padecían osteoartritis. En este tipo de patología se registra una modificación importante del equilibrio entre los factores pro y anti angiogénicos que inducen la formación de nuevos vasos. Y
10 consecuentemente la vascularización de estructuras no vascularizadas tales como los cartílagos articulares o los discos intervertebrales. Así, la angiogénesis representa un factor clave en la formación ósea (osteofitos) que contribuye así a la progresión de la enfermedad. De forma complementaria, la invasión de nuevos vasos puede contribuir igualmente a los dolores crónicos asociados a esta
15 patología (Walsh DA., Curr Opin Rheumatol. 2004 Sep;16(5):609-15). Así, los compuestos según la invención representan una terapia de primera línea en esta patología

- Las IBD (enfermedad inflamatoria del intestino delgado) comprenden dos formas de enfermedades inflamatorias crónicas del intestino: las UC (colitis ulcerosa) y la
20 enfermedad de Crohn (CD). Las IBD se caracterizan por una disfunción inmunitaria que se traduce en una producción inapropiada de citoquinas inflamatorias que inducen el establecimiento de un sistema micro-vascular local. Esta angiogénesis de origen inflamatorio tiene como consecuencia una isquemia intestinal inducida por vasoconstricción. Se han medido niveles circulantes y locales de b-FGF
25 importantes en pacientes que padecen estas patologías (Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, Majima T, Kagiya M, Kkuchi K., *American Journal of Gastroenterology*, (2001), vol. 28, p 96-822; Thorn M, Raab Y, Larsson A, Gerdin B, Hallgren R., *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, (2000), vol. 12, p 35-408). Los compuestos de la invención presentan una actividad anti angiogénica
30 importante en un modelo de angiogénesis inflamatoria representando una terapia de primera línea en estas patologías.

Otra enfermedad que tiene un componente inflamatorio importante y para la que se describe una fuerte implicación de los FGF y FGF-R es la hiperplasia benigna de la próstata (BPH). La BPH es una enfermedad ligada al envejecimiento que se

caracteriza por una hiperplasia de los tejidos glandulares y del estroma alrededor de la uretra hasta su obstrucción. A nivel celular, esta patología hace intervenir una hiperplasia de las células basales, un aumento de la masa estromal, un depósito de matriz amplificado o también una reducción de la elasticidad de los tejidos

5 (Untergasser *et al.*, 2005). Los FGF participan en el desarrollo de esta enfermedad estimulando la proliferación de las células estromales y epiteliales prostáticas y principalmente FGF-7 o KGF pero también FGF-2, o FGF-17 (Wang 2008 , Boget 2001, Giri 2001). Además, los FGF favorecen la etapa de transdiferenciación modificando las interacciones células epiteliales / células estromales, y esto, en

10 asociación con TGF- β (Untergasser 2005). Finalmente, determinados receptores como el FGF-R1 están sobreexpresados a nivel de la BPH favoreciendo la inducción de la patología y potenciando los efectos paracrinós del FGF-2. (Boget 2001). Un antagonista del efecto de estos FGF es, por lo tanto, un tratamiento de primera línea de la hiperplasia benigna de la próstata.

15 La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel provocada por una hiperproliferación de los queratinocitos de la epidermis mientras que el acantoma de células claras (ACC) es un neoplasma benigno de la epidermis que hace intervenir igualmente una proliferación anormal de los queratinocitos. Estas dos enfermedades de la piel tienen características histológicas cercanas a pesar de que

20 las causas subyacentes son diferentes: un espesamiento de la epidermis, infiltraciones inflamatorias de linfocitos y de neutrófilos, dilatación y tortuosidad de los capilares papilares. En los dos casos, el KGF o FGF-7 juega un papel importante en el desarrollo de la patología (Kovacs *et al.*, 2006) (Finch *et al.*, 1997). La utilización de los antagonistas de la presente invención puede permitir ralentizar

25 el desarrollo de dichas enfermedades de la piel.

Los receptores FGF-R1, -R2 y -R3 están implicados en los procesos de cronogénesis y osteogénesis. Las mutaciones que dan lugar a la expresión de los FGF-R siempre activados se han asociado a un gran número de enfermedades genéticas humanas, traducándose en malformaciones del esqueleto como los

30 síndromes de Pfeiffer, Crouzon, Apert, Jackson-Weiss y Beare-Stevenson cutis gyrata. Algunas de estas mutaciones que afectan más particularmente al receptor FGF-R3 dan lugar especialmente a acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH) y TD (displasia Tanatofórica); Siendo la ACH la forma más corriente de enanismo. Desde un punto de vista bioquímico, la activación sostenida de estos

35 receptores se efectúa mediante una dimerización del receptor en ausencia de

ligando (Chen L., Adar R., Yang X. Monson E.O., LI C., Hauschka P.V, Yagon A. y Deng C.X., (1999), *The Journ. Of Clin. Invest.*, vol. 104, n° 11, p 1517-1525). Así, los compuestos de la invención que presentan una actividad antagonista de los FGF o de los receptores de los FGF e inhiben la señalización intracelular dependiente de los FGF-R representan una terapia de primera línea en estas patologías.

Por otra parte, se sabe que el tejido adiposo es uno de los pocos tejidos que puede desarrollarse o experimentar una regresión en el adulto. Este tejido está muy vascularizado y cada adipocito está rodeado de una red muy densa de microvasos. Estas observaciones han conducido a ensayar el efecto de agentes antiangiogénicos en el desarrollo del tejido adiposo en el adulto. Así, se pone de manifiesto que en modelos farmacológicos en el ratón ob/ob, la inhibición de la angiogénesis se traduce en una pérdida significativa de peso de los ratones (Rupnick MA *et al*, (2002), *PNAS*, vol. 99, n°16, p 10730-10735). Además, los FGF aparecen como reguladores clave de la adipogénesis en el ser humano (Hutley *et al.*, 2004). Así, un compuesto antagonista de los receptores de los FGF que posee una actividad antiangiogénica potente puede representar una terapia de primera línea en las patologías asociadas a la obesidad.

Gracias a su baja toxicidad y sus propiedades farmacológicas y biológicas, los compuestos de la presente invención encuentran su utilización en el tratamiento y la prevención de cualquier carcinoma que tenga un grado de vascularización importante tales como los carcinomas de pulmón, mama, próstata, esófago, páncreas, hígado, colon, riñón o que inducen metástasis tales como los carcinomas de colon, mama, hígado, estómago, los melanomas o que son sensibles a a-FGF o a b-FGF de manera autocrina o también en las patologías de tipo glioma linfomas y leucemias o finalmente en cualquier fenómeno de resistencia a las terapias. Estos compuestos representan una terapia de primera línea bien solos o bien en asociación con una quimioterapia, una radioterapia o cualquier otro tratamiento adaptado. Los compuestos según la invención encuentran igualmente su utilización en el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, la restenosis post-angioplastia en el tratamiento de enfermedades asociadas a las complicaciones que aparecen después de la colocación de prótesis endovasculares y/o de puentes aorto-coronarios o de otros injertos vasculares y la hipertrofia cardíaca o complicaciones vasculares de la diabetes como las retinopatías diabéticas. Los compuestos según la invención encuentran igualmente

su utilización en el tratamiento y la prevención de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, las IBD o la hiperplasia benigna de la próstata. Finalmente, los compuestos según la invención pueden utilizarse en el tratamiento y la prevención de las acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH) y TD (displasia tanatofórica), así como en el tratamiento de la obesidad.

Los productos según la invención encuentran igualmente su utilización en el tratamiento y la prevención de la degeneración macular, especialmente la degeneración macular asociada a la edad (o DMLA). Una característica principal de la pérdida de visión en el adulto es la neo-vascularización y las hemorragias consecutivas que causan trastornos funcionales importantes a nivel del ojo y que se traducen en una ceguera precoz. Recientemente, el estudio de los mecanismos implicados en los fenómenos de neo-vascularización ocular han permitido poner de manifiesto la implicación de factores pro-angiogénicos en estas patologías. Aplicando un modelo de neoangiogénesis coroidiana inducida por láser, ha sido posible confirmar que los productos según la invención permiten igualmente modular la neo-vascularización de la coroides.

Por otra parte, los productos de la invención pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de trombopenias debidas especialmente a una quimioterapia anticancerosa. En efecto, se ha demostrado que los productos de la invención pueden mejorar los niveles de plaquetas circulantes durante una quimioterapia.

Finalmente, los productos según la invención encuentran una utilización en el tratamiento y la prevención de las enfermedades de la piel como la psoriasis o el acantoma de células claras, en la lucha contra la progresión de la fibrosis hepática, renal o pulmonar, pero igualmente en el tratamiento del dolor neuropático.

Según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se eligen según la

forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

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

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

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

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

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

La presente invención se refiere igualmente a una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, como medicamento.

La presente invención tiene por objeto igualmente la utilización de un compuesto de
30 fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, para su utilización en el tratamiento y la prevención de las enfermedades que necesitan una modulación de los FGF.

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

Un compuesto de fórmula (I) según la presente invención puede administrarse solo o en asociación con uno o varios compuesto(s) que poseen una actividad anti-
10 angiogénica o con uno o varios compuesto(s) citotóxicos(s) (quimioterapia), o también en asociación con un tratamiento por radiación. Así, la presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, en asociación con uno o varios principio(s) activo(s) anticancerosos y/o con una radioterapia.

15 La presente invención tiene por objeto igualmente la utilización de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, en el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares tales como la aterosclerosis, la restenosis postangioplastia, enfermedades asociadas a las complicaciones que aparecen después de la colocación de prótesis endovasculares y/o de puentes aorto-coronarios o de otros injertos vasculares de la hipertrofia cardíaca, o de
20 complicaciones vasculares de la diabetes como las retinopatías diabéticas.

La presente invención tiene por objeto igualmente la utilización de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, en el tratamiento o la prevención de las enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide o las IBD.

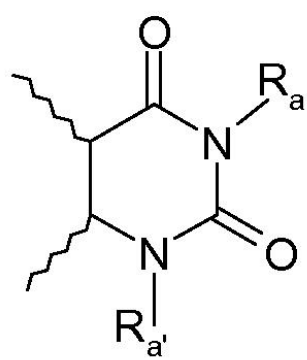
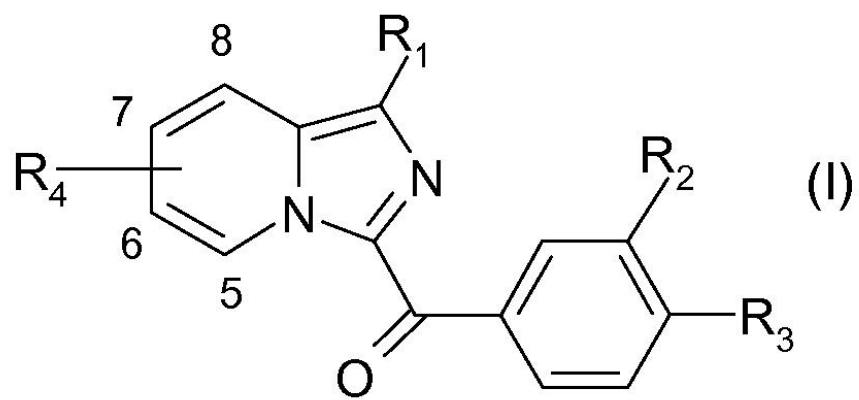
25 La presente invención tiene por objeto igualmente la utilización de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, en el tratamiento o la prevención de la osteoartritis, acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH) y TD (displasia Tanatofórica).

La presente invención tiene por objeto igualmente la utilización de un compuesto de
30 fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, en el tratamiento o la prevención de la obesidad.

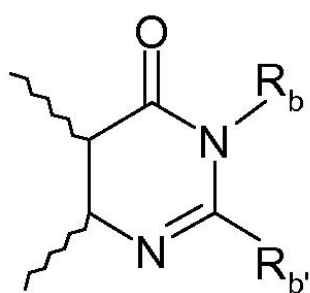
La presente invención tiene por objeto igualmente la utilización de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, en el tratamiento o la prevención

de la degeneración macular, tal como la degeneración macular asociada a la edad (DMLA).

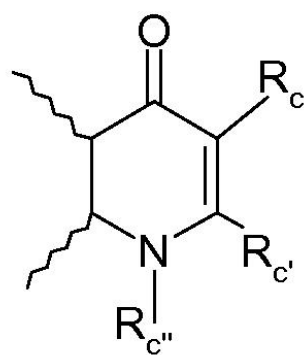
- Las composiciones según la invención, para una administración oral, contienen las dosis recomendadas de 0,01 a 700 mg. Puede haber casos particulares en los que
- 5 sean apropiadas dosificaciones más altas o más bajas; dichas dosificaciones no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, la edad, el peso y la respuesta del paciente, así como según el grado de progresión de la enfermedad.
- 10 La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o hidratos o solvatos.



(A)



(B)



(C)

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para asuntos de patentes.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patent matters.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

domiciliado (s) en/of

54 rue La Boétie, 75008 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de patentes con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all patent matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con patentes; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to patents; actions and suits instituted by us or against us. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 20th January 2012

en/in Paris

por/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration



Firma

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, ~~certifié matériellement~~
la signature de Mme **Josiane MERLIER**.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

Signature

Y D: 216727

208 palabras → 1 pág.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. *M^e BAILLY*

3. agissant en qualité de... Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de... Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le... 12 AVR. 2012

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 24505

9. Sceau :

Martin
10. Signature :
Jean MARTIN
AVOCAT GÉNÉRAL

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en inglés y español por **SANOFI**, domiciliada en 54, rue La Boétie, 75008, Paris, Francia, y otorgado a los Doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (tpa 23555), OSCAR CORREA BARBOSA (tpa 71027) y EDNA SARMIENTO CHARRY (tpa 65794), todos domiciliados en Carrera 4 No. 72 – 35 Bogotá, Colombia.

Dado y firmado en Paris, el 20 de Enero 2012. Firma ilegible de Josiane MERLIER, Directora Administración Patentes.

Certificación de la firma de Josiane MERLIER por el Señor Antoine BAILLY, Notario en Paris. Firma ilegible del Señor Antoine BAILLY.

Sello: BAILLY POMMERY CAURO – Notarios asociados de una SCP – 30, rue de La Boétie – Paris 8°.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa
El presente documento público
2. - ha sido firmado por el Señor BAILLY
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Despacho

CERTIFICADO

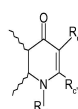
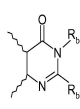
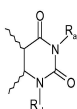
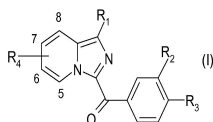
- | | |
|---------------|-------------------------|
| 5. - En Paris | 6.- El 12 de Abril 2012 |
|---------------|-------------------------|

7. - Por el Fiscal General ante el Tribunal Superior de Paris
8. - Bajo el número **24506**
9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa
10. - Firma ilegible de Jean MARTIN, funcionario del Ministerio Público.

JJT\JJT\ID-216727\WPCL0751

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA			
2	Datos del Solicitante / Titular		
Nombre:		SANOFI	Dirección Electrónica:
			clientes@cavelier.com
Dirección:		54 rue La Boétie,	Nacionalidad/País de constitución:
			FRANCIA - PARIS - PARIS
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT	
Número:		2463493756	
3	Solicitantes		

Apellidos - Nombres o Razón Social		Identificación		Tipo
1.	SANOFI	2463493756	NN	
4	Datos del Inventor			
Nombre:		Chantal ALCOUFFE	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com
Dirección:		c/o Sanofi, Département Brevets 174, avenue de France,	Nacionalidad/País de constitución:	FRANCIA - PARIS - PARIS
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica				
Número:				
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Nacionalidad		
1.	ALCOUFFE Chantal	FRANCIA		
2.	KIRSCH Reinhard	FRANCIA		
3.	HERBERT Corentin	FRANCIA		
4.	LASSALE Gilbert	FRANCIA		
6	Datos Inventor(es)			
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	FRANCIA	PARIS	PARIS	c/o Sanofi, Département Brevets 174, avenue de France,

2.	FRANCIA	PARIS	PARIS	c/o Sanofi, Département Brevets 174, avenue de France,
3.	FRANCIA	PARIS	PARIS	c/o Sanofi, Département Brevets 174, avenue de France,
4.	FRANCIA	PARIS	PARIS	c/o Sanofi, Département Brevets 174, avenue de France,
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Dirección Electrónica:	cavelier@cavelier.com
Dirección:		cavelier@cavelier.com	Nacionalidad/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 35456344				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/IB2011/052954	Fecha Solicitud:	04/07/2011
Número Publicacion:		WO 2012/004732 A1	Fecha Publicacion:	12/01/2012
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen FRANCIA	Codigo del país FR	(31) No. Solicitud 1055475	(32) Fecha 06/07/2010
10	Reducción de tasas.			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.				

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas

☐ Universidades públicas o privadas

☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

11 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones

☒ Descripción

☐ Dibujos y/o Figuras

☒ Resumen

☐ Certificado Depósito Material Biológico

☐ Uso de Conocimiento tradicional

☐ Listado de secuencias

☒ Artes finales 12 x 12 cm

☒ Poderes, si fuere el caso

☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad

☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad

☒ Otros Anexos

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de registro o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con el registro de esta solicitud.