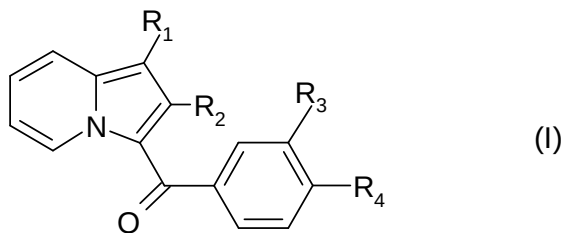


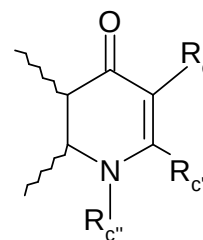
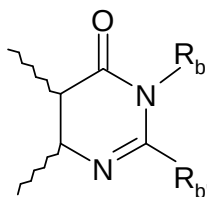
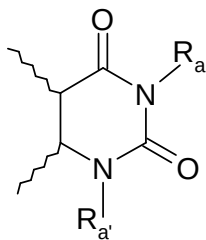
## Resumen descriptivo

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



en la que:

-  $R_3$  y  $R_4$  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  $R_3$  y  $R_4$ .

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. FR2010/046, and entitled

## INDOLIZINE 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.: 1055477

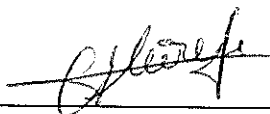
and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on the above applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title 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 1<sup>st</sup> day of septembre, 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

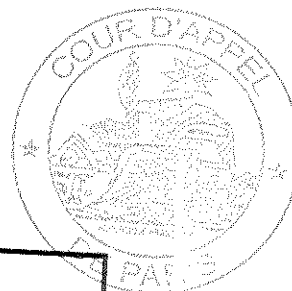
Witnessed by:

M<sup>e</sup> 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. 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

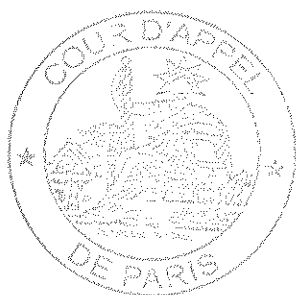
8. sous n° *81573*

9. Sceau :

10. Signature :

*Michel LEBLANC*  
*Avocat Général*

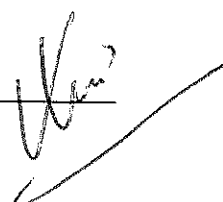
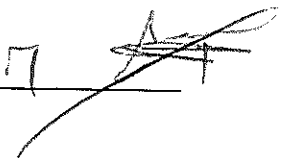
"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



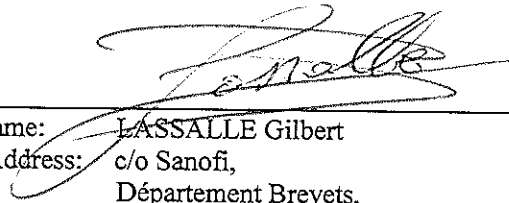
Signed at TOULOUSE FRANCE on this 16<sup>th</sup> day of August, 2011.  
(City, State and Nation)

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

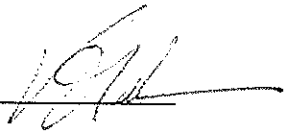
Witnessed by:

Valeine VIN  Antoine ALAT 

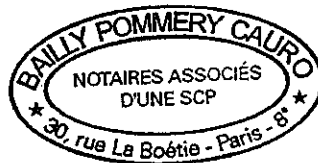
Signed at TOULOUSE FRANCE on this 5<sup>th</sup> day of Septembre, 2011.  
(City, State and Nation)

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

Witnessed by:

MARTIN Valérie  Bouzon Christophe 

Je soussigné, M<sup>e</sup> **Antoine BAILLY**  
Notaire Associé à Paris, certifie la  
signature de Madame Chantal ALCOUFFET 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.FR2010/046, y titulada

### DERIVADOS DE INDOLICINA, 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.: 1055477

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 libre 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 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 **81573**

9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa.

10. - Firma ilegible del Señor Michel LERNOUT, funcionario del Ministerio Público.

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)<br><b>14 December 2012 (14.12.2012)</b> | <b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>                                                  |
| Applicant's or agent's file reference<br><b>BR93618SEge</b>              |                                                                                |
| International application No.<br><b>PCT/IB2011/052953</b>                | International filing date (day/month/year)<br><b>04 July 2011 (04.07.2011)</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                  |                                 |                                               |                                                                            |                                                                |                                                                      |                                                                                |                                                        |  |                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--|---------------------------------|
| 1. The following indications appeared on record concerning:<br><input checked="" type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                  |                                 |                                               |                                                                            |                                                                |                                                                      |                                                                                |                                                        |  |                                 |
| Name and Address<br><b>SANOFI<br/>174 avenue de France<br/>F-75013 Paris<br/>France</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | State of Nationality<br><b>FR</b>                                                                                                | State of Residence<br><b>FR</b> |                                               |                                                                            |                                                                |                                                                      |                                                                                |                                                        |  |                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Telephone No.                                                                                                                    |                                 |                                               |                                                                            |                                                                |                                                                      |                                                                                |                                                        |  |                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Facsimile No.                                                                                                                    |                                 |                                               |                                                                            |                                                                |                                                                      |                                                                                |                                                        |  |                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | E-mail address                                                                                                                   |                                 |                                               |                                                                            |                                                                |                                                                      |                                                                                |                                                        |  |                                 |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:<br><input type="checkbox"/> the person <input type="checkbox"/> the name <input checked="" type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                  |                                 |                                               |                                                                            |                                                                |                                                                      |                                                                                |                                                        |  |                                 |
| Name and Address<br><b>SANOFI<br/>54 rue La Boétie<br/>F-75008 Paris<br/>France</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | State of Nationality<br><b>FR</b>                                                                                                | State of Residence<br><b>FR</b> |                                               |                                                                            |                                                                |                                                                      |                                                                                |                                                        |  |                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Telephone No.                                                                                                                    |                                 |                                               |                                                                            |                                                                |                                                                      |                                                                                |                                                        |  |                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Facsimile No.                                                                                                                    |                                 |                                               |                                                                            |                                                                |                                                                      |                                                                                |                                                        |  |                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | E-mail address<br><b>patentsgermany.fra@sanofi.com</b><br><input checked="" type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized |                                 |                                               |                                                                            |                                                                |                                                                      |                                                                                |                                                        |  |                                 |
| 3. Further observations, if necessary:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                  |                                 |                                               |                                                                            |                                                                |                                                                      |                                                                                |                                                        |  |                                 |
| 4. A copy of this notification has been sent to:<br><table border="0"><tr><td><input type="checkbox"/> the receiving Office</td><td><input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> the International Searching Authority</td><td><input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search</td><td><input type="checkbox"/> the elected Offices concerned</td></tr><tr><td></td><td><input type="checkbox"/> other:</td></tr></table> |                                                                                                                                  |                                 | <input type="checkbox"/> the receiving Office | <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority | <input type="checkbox"/> the International Searching Authority | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned | <input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned |  | <input type="checkbox"/> other: |
| <input type="checkbox"/> the receiving Office                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority                                                       |                                 |                                               |                                                                            |                                                                |                                                                      |                                                                                |                                                        |  |                                 |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned                                                             |                                 |                                               |                                                                            |                                                                |                                                                      |                                                                                |                                                        |  |                                 |
| <input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned                                                                           |                                 |                                               |                                                                            |                                                                |                                                                      |                                                                                |                                                        |  |                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> other:                                                                                                  |                                 |                                               |                                                                            |                                                                |                                                                      |                                                                                |                                                        |  |                                 |

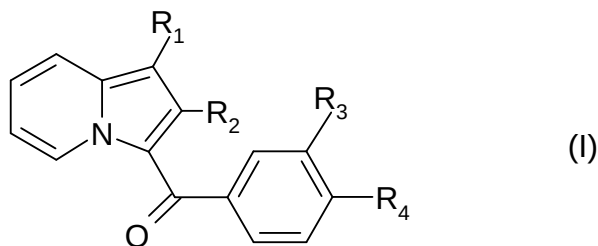
|                                                                                               |                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br><b>Diot Sylvie</b><br>e-mail ro.ib@wipo.int<br>Telephone No. +4122 338 9608 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Facsimile No. +41 22 910 06 10

|                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(21) N° de solicitud:</p> <p>22) Fecha de solicitud:</p> <p>(30) Prioridad      (31) <b>Prioridad</b>      (32) <b>Fecha</b>      (33) <b>País</b><br/> <b>1055477</b>                      <b>2010/07/06</b>                      <b>FR</b></p> | <p>(51) Int Cl:                      <b>C07D 471004</b></p> <p>(71) Solicitante(s)              <b>SANOFI</b></p> <p>(72) Inventor(es)              <b>CHANTAL ALCOUFFE</b><br/> <b>Y OTROS</b></p> <p>(74) Apoderado:              <b>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</b></p> |
| <p>(85) Fecha limite inicio fase nacional:      2013/02/06</p> <p>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT</p> <p>Fecha de presentación de la solicitud:      2011/07/04</p> <p>No. de solicitud PCT/IB2011/052953</p>            | <p>(87) Publicación internacional</p> <p>Fecha:                      2012/01/12</p> <p>N° publicación:              <b>WO 2012/004731 A1</b></p>                                                                                                                     |
| <p>(54) Título:              <b>DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA</b></p>                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                      |

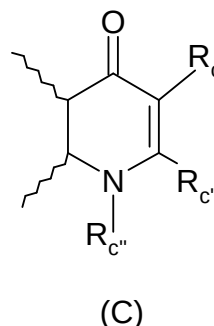
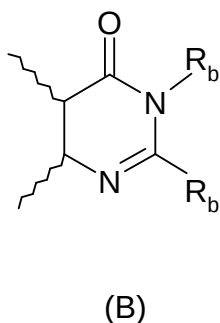
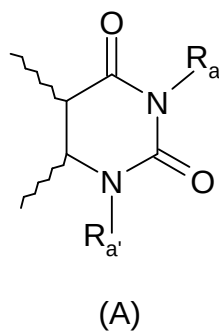
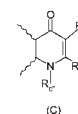
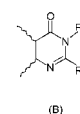
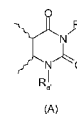
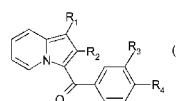
**Resumen:**

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



en la que:

- R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> 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:

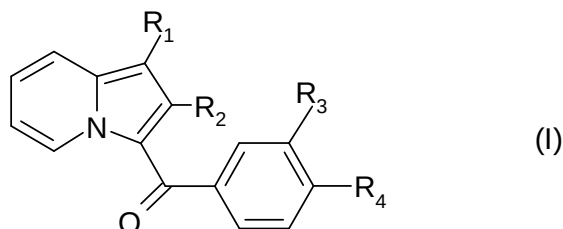


en las que los trazos ondulados representan el núcleo fenilo al que están unidos  $R_3$  y  $R_4$ .

### Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de 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  $-\text{NR}_5\text{COR}_6$ ,  $-\text{NR}_5\text{-SO}_2\text{R}_6$ ,
- . un grupo  $-\text{OR}_5$ ,  $-\text{O-Alk-OR}_5$ ,  $-\text{O-Alk-COOR}_5$ ,  $-\text{O-Alk-OR}_5$ ,  $-\text{O-Alk-NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{O-Alk-NR}_7\text{R}_8$ ,

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 alquilo, los grupos cicloalquilo,  $-\text{COOR}_5$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{NOH}$ ,  $-\text{OR}_5$ ,  $-\text{O-Alk-COOR}_5$ ,  $-\text{O-Alk-NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{O-Alk-NR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{Alk-OR}_5$ ,  $-\text{Alk-COOR}_5$ ,  $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CO-NR}_5\text{-OR}_6$ ,  $-\text{CO-NR}_5\text{-SO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{CONR}_5\text{-Alk-NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CONR}_5\text{-Alk-NR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{Alk-NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CO-Alk}$ ,  $-\text{CO}(\text{OAlk})_n\text{OH}$ ,  $-\text{COO-AlkNR}_5\text{R}_6$ ,  $\text{COOAlk-NR}_7\text{R}_8$  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,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOR}_5$ ,  $-\text{Alk-OR}_5$ ,  $-\text{Alk-COOR}_5$ ,  $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{CO-NR}_5\text{-OR}_6$ ,  $-\text{CO-NR}_5\text{-SO}_2\text{R}_7$  y  $-\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{Alk-NR}_5\text{R}_6$ , o con un grupo hidroxilo o con un átomo de oxígeno,

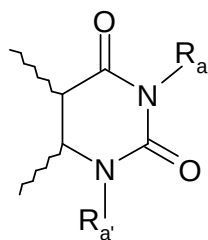
-  $n$  es un número entero que va de 1 a 3 ;

-  $R_2$  representa:

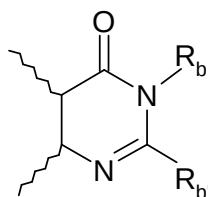
- . un átomo de hidrógeno,

- . un grupo alquilo,
- . un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilos,

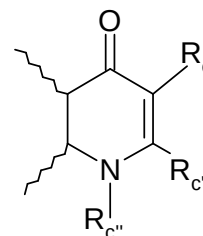
-  $R_3$  y  $R_4$  forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a una de las fórmulas (A), (B) o (C) siguientes:



(A)



(B)



(C)

en las que los trazos ondulados representan el núcleo fenilo al que están unidos  $R_3$  y  $R_4$  y:

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

- .  $R_{b'}$  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,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOR}_5$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}_5-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CONR}_5-\text{Alk}-\text{OR}_5$ , .

CONR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, o -Alk-arilo, -Alk-heteroarilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno y/o grupos alquilos, cicloalquilos, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -O-alquilo o -S-alquilo,

. R<sub>C</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

. R<sub>C'</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueniilo, halógenoalquilo, cicloalquilo, -Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -Alk-OR<sub>5</sub>, -Alk-SR<sub>5</sub>,

- R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos halógenoalquilos o grupos alquilos, grupos cicloalquilos, un grupo Ms,

- R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilos o fenilos, o bien R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> forman conjuntamente un ciclo saturado de 3 a 8 eslabones que puede contener opcionalmente un heteroátomo,

- Alk representa una cadena alquilenio lineal o ramificada, y

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

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

2. Compuesto según la reivindicación 1 en los que R<sub>1</sub> representa un grupo

-OR<sub>5</sub>, -O-Alk-OR<sub>5</sub>, -COOR<sub>5</sub>, -O-Alk-COOR<sub>5</sub> o un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilos o -COOR<sub>5</sub>, en los que R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y Alk representa una cadena alquilenio que comprende 1 ó 2 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo, preferentemente piridinilo.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2 en los que R<sub>1</sub> representa un grupo -OR<sub>5</sub>, -O-Alk-OR<sub>5</sub>, -O-Alk-COOR<sub>5</sub> o un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilos o -COOR<sub>5</sub>, en los que R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y Alk representa una cadena alquilenio que comprende 1 ó 2 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo, preferentemente piridinilo.

4. Compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 3, en los

que  $R_2$  representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo fenilo.

5. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que  $R_3$  y  $R_4$  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) definidas anteriormente, y en las que:

.  $R_a$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o halógenoalquilo,  $-OR_5$ ,  $-Alk-OR_5$ ,  $-Alk'-COOR_5$ ,  $-NR_5R_6$ ,  $-Alk-NR_7R_8$ ,  $-Alk-CN$ ,  $-NR_5-COOR_6$ ,  $-Alk'-CO-NR_5R_6$ ,  $-Alk-CO-NR_5-OR_6$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ , un grupo heteroarilo,  $-Alk$ -heteroarilo, o  $-Alk$ -arilo en los que el grupo arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con un grupo alquilo o un átomo de halógeno,

.  $R_a$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o  $-Alk-OR_5$ ,

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

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

.  $R_c$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,  $-COOR_5$ ,  $CN$ ,  $-CO-NR_5R_6$ ,  $-CO-NR_7R_8$ , un heteroarilo o un  $Alk$ -heteroarilo,

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

.  $R_c$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o alquénilo,

. comprendiendo dichos grupos alquilos o alquénilos citados anteriormente de 1 a 4 átomos de carbono,

.  $R_5$  y  $R_6$  representan átomos de hidrógeno o grupos alquilos o halógenoalquilos, comprendiendo dichos grupos alquilos y halógenoalquilos de 1 a 4 átomos de carbono,

.  $R_7$  y  $R_8$  representan átomos de hidrógeno o grupos alquilos que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, o forman conjuntamente un ciclo saturado de 5 ó 6 eslabones,

.  $Alk$  representa una cadena alquilenos lineal o ramificada que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y

.  $Alk'$  representa una cadena alquilenos lineal, ramificada, cíclica o parcialmente cíclica, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.

6. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5, en los que  $R_3$  y

R<sub>4</sub> 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 (C), siendo Ra, Ra', Rc, Rc', Rc'' tales como se han definido en la reivindicación 1.

7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 5 en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a la fórmula (C), siendo Rc, Rc', Rc'' tales como se han definido en la reivindicación 1.

8. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, elegidos entre los compuestos siguientes:

2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}-N,N'-dimetilacetamida,

2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}-N,N'-dimetilacetamida,

6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona,

ácido 3-{3-(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil}-2-metilindolizin-1-il}benzoico,

ácido {6-[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}acético,

Etil {(6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)oxi}acetato,

3-amino-6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona,

6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metilquinazolin-4(3H)-ona,

ácido 3-{2-metil-3-[(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]indolizin-1-il}benzoico,

6-{[1(2-metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil}-3-propilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona,

ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,

ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,

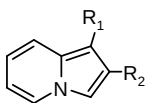
6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida

*N*,1-dimetil-6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida

Hidrocloruro de *N*,1-dimetil-6-[[2-metil-1-(piridin-4-il)indolizin-3-il]carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida

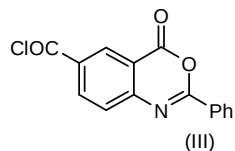
9. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que  $R_3$  y  $R_4$  forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo a los que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a la fórmula (A),  $R_1$  representa un grupo  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $O-Alk-NR_5R_6$ ,  $-O-alk-NR_7R_8$ , y siendo  $R_2$  tal como se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado porque:

se condensa el compuesto de fórmula (II):



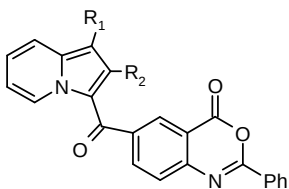
(II)

con el compuesto de fórmula (III):



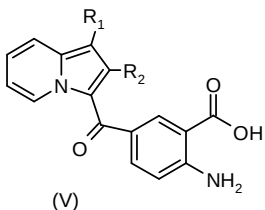
(III)

con el fin de obtener el compuesto de fórmula (IV) :



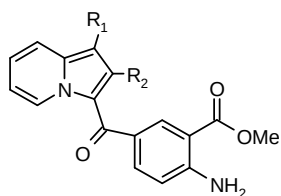
(IV)

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



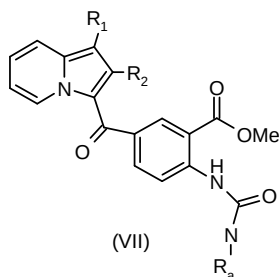
(V)

- se efectúa una esterificación del compuesto de fórmula (V) y se obtiene el compuesto de fórmula (VI) :



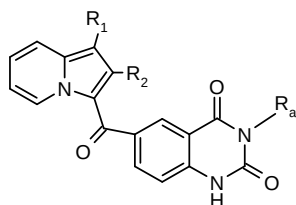
(VI)

- se somete el compuesto de fórmula (VI) a la acción de trifosgeno para formar el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula (VI) 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 (VII):



(VII)

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



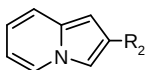
(VIII)

- se somete el compuesto de fórmula (VIII) 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.

10. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que  $R_3$  y  $R_4$  forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) y en los que  $R_1$  es tal como se ha definido en la reivindicación 1 bajo reserva de que  $R_1$  no representa uno de los grupos siguientes:  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $O-Alk-NR_5R_6$ ,  $-O-alk-NR_7R_8$ , siendo  $R_2$  tal como se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado

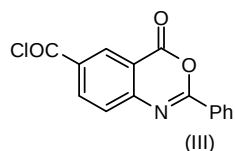
porque:

- se condensa el compuesto de fórmula (IX):



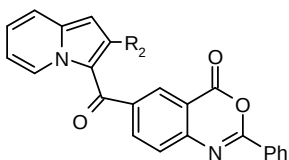
(IX)

con el compuesto de fórmula (III):



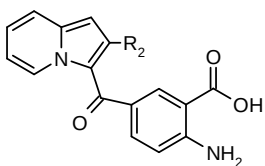
(III)

con el fin de obtener el compuesto de fórmula (X) :



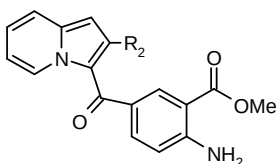
(X)

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



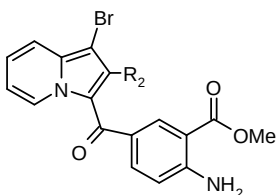
(XI)

- se efectúa una esterificación del compuesto de fórmula (XI) y se obtiene el compuesto de fórmula (XII) :



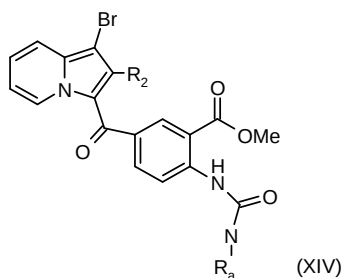
(XII)

- se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XII) con N-bromosuccinimida y se obtiene el compuesto de fórmula (XIII) :

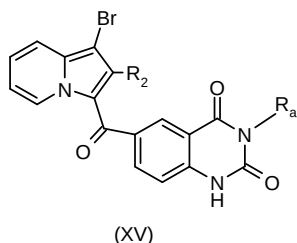


- se somete el compuesto de fórmula (XIII) a la acción de trifosgeno y

se obtiene el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula (XIII) 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 (XIV):



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

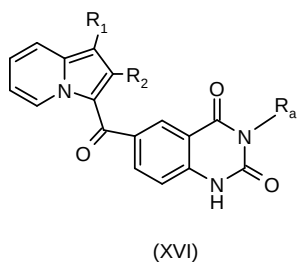


- se somete el compuesto de fórmula (XV), en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base:

.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 cianación con cianuro de cinc seguido de una hidrólisis ácida,

con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XVI) :

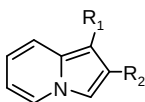


- se somete el compuesto de fórmula (XVI) a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado  $R_a'X$ , siendo  $R_a'$  tal como se ha definido en la reivindicación 1 y siendo X un halógeno.

11. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que  $R_3$  y  $R_4$  forman

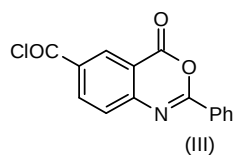
conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (C), en los que  $R_1$  representa un grupo  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $O-Alk-NR_5R_6$ ,  $-O-alk-NR_7R_8$  y siendo  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_2$  como se han definido en la reivindicación 1, caracterizado porque:

se condensa el compuesto de fórmula (II):



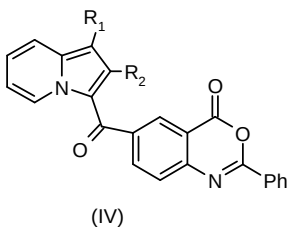
(II)

con el compuesto de fórmula (III):



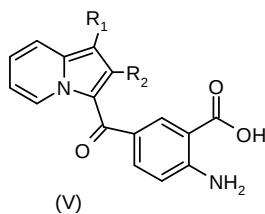
(III)

con el fin de obtener el compuesto de fórmula (IV) :



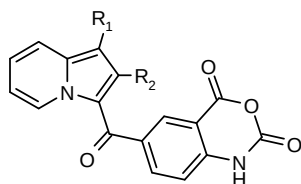
(IV)

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



(V)

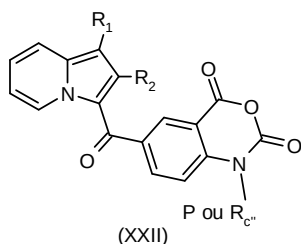
se somete el compuesto (V) a una reacción de condensación con el fin de obtener el compuesto (XXI):



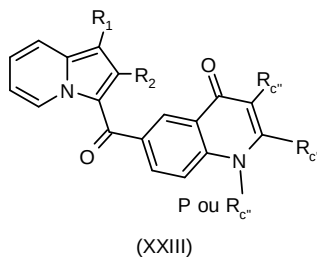
(XXI)

- se somete el compuesto (XXI) a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado  $Rc''X$ , siendo  $Rc''$  tal como se

ha definido en la reivindicación 1 y siendo X un halógeno o de un grupo protector y se obtiene el compuesto de fórmula (XXII) :



- se somete el compuesto (XXII) a una reacción de condensación con un derivado malónico con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XXIII):

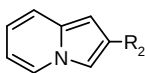


en el que Rc' y Rc están definidos en la reivindicación 1,

- se somete el compuesto de fórmula (XXIII) a una reacción de desprotección.

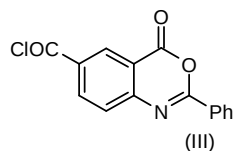
12. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (C), R<sub>1</sub> representa un grupo arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo, -OR<sub>5</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, o -COOR<sub>5</sub>, Rc' representa preferentemente un alquilo, estando Rc'' R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>2</sub> definidos en la reivindicación 1, caracterizado porque:

- se condensa el compuesto de fórmula (IX):

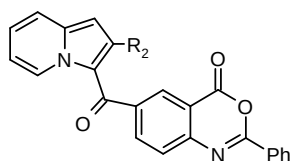


(IX)

con el compuesto de fórmula (III):

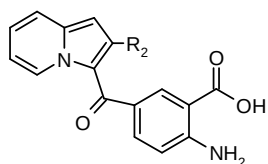


con el fin de obtener el compuesto de fórmula (X) :



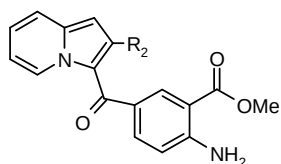
(X)

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



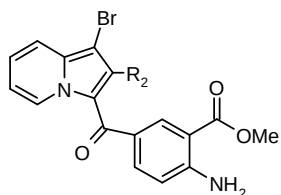
(XI)

- se efectúa una esterificación del compuesto de fórmula (XI) y se obtiene el compuesto de fórmula (XII) :

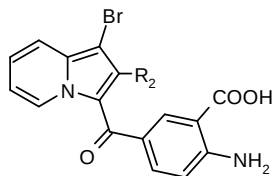


(XII)

- se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XII) con N-bromosuccinimida y se obtiene el compuesto de fórmula (XIII) :

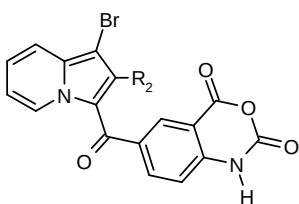


- se somete el compuesto de fórmula (XIII) a una reacción de saponificación en medio básico con el fin de obtener el compuesto XVIII:



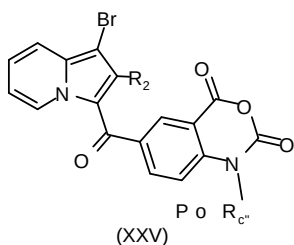
(XVIII)

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



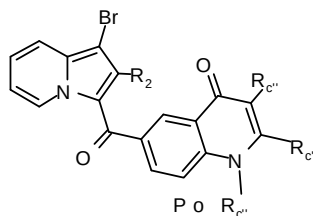
(XXIV)

- se somete el compuesto de fórmula (XXIV) a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado  $R_c''X$ , siendo  $R_c''$  tal como se ha definido en la reivindicación 1 y siendo X un halógeno, o de un grupo protector con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XXV) :



(XXV)

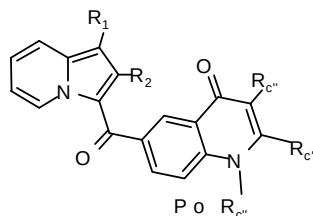
- se somete el compuesto de fórmula (XXV) a una reacción de condensación con un derivado malónico con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XXVI):



(XXVI)

en la que  $R_c'$  y  $R_c$  son tales como se han definido en la reivindicación 1,

- se somete el compuesto de fórmula (XXVI) 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, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XXVII):

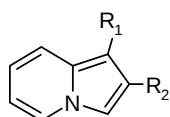


(XXVII)

- se somete el compuesto de fórmula (XXVII) a una reacción de desprotección.

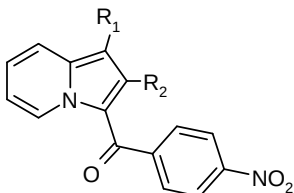
13. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que  $R_3$  y  $R_4$  forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (C), con  $Rc'$  que representa un hidrógeno, siendo  $Rc$  y  $Rc''$  tales como se han definido en la reivindicación 1,  $R_1$  representa hidrógeno o un grupo  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $O-Alk-NR_5R_6$ ,  $-O-alk-NR_7R_8$  siendo tal como se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado porque:

- se condensa el compuesto de fórmula (II):



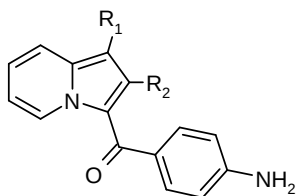
(II)

con el cloruro del ácido 4-nitro benzoico y se obtiene el compuesto de fórmula (XXVIII) :



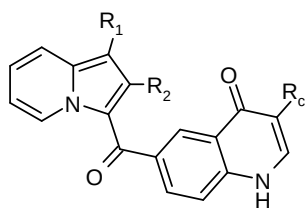
(XXVIII)

- se somete el compuesto de fórmula (XXVIII) a una reacción en presencia de hierro y de ácido acético y se obtiene el compuesto de fórmula (XXIX) :



(XXIX)

- se somete el compuesto de fórmula (XXIX) a una reducción de condensación y se obtiene el compuesto de fórmula (XXX) :



(XXX)

- se somete el compuesto de fórmula (XXX) a una reacción de alquilación en presencia de un halogenuro R<sub>c</sub>"X, siendo R<sub>c</sub>" tal como se ha definido en la reivindicación 1 y siendo X un halógeno y en presencia de una base.

14. Composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 opcionalmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados.

15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 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 8, 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, 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 8, para su 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 INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

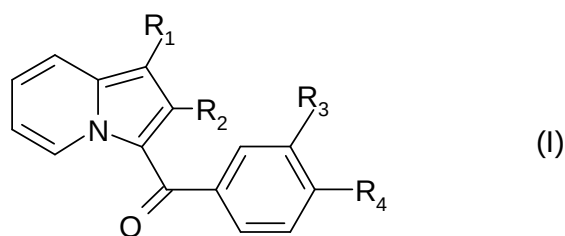
La presente invención se refiere a derivados de indolizina inhibidores de los FGF  
5 (Factores de Crecimiento de Fibroblastos), a su procedimiento de preparación y a su aplicación en terapéutica.

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  
10 condiciones patológicas.

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

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

20



en la que:

25

- R<sub>1</sub> representa

- . un átomo de hidrógeno o de halógeno,
- . un grupo alquilo sustituido opcionalmente con -COOR<sub>5</sub>,
- . un grupo alquenilo sustituido opcionalmente con -COOR<sub>5</sub>,
- . un grupo -COOR<sub>5</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,

30

- . un grupo -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>,
- . un grupo -OR<sub>5</sub>, -O-Alk-OR<sub>5</sub>, -O-Alk-COOR<sub>5</sub>, -O-Alk-OR<sub>5</sub>, -O-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -O-

Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>,

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 alquilo, los grupos cicloalquilo, -COOR<sub>5</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,  
 5 -CN, -C(NH<sub>2</sub>)NOH, -OR<sub>5</sub>, -O-Alk-COOR<sub>5</sub>, -O-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -O-Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -Alk-OR<sub>5</sub>, -Alk-COOR<sub>5</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -CO-NR<sub>5</sub>-OR<sub>6</sub>, -CO-NR<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -CONR<sub>5</sub>-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -CONR<sub>5</sub>-Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO-Alk, -CO(OAlk)<sub>n</sub>OH, COO-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, COO-Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> y los grupos heteroarilos de 5 eslabones, estando dichos  
 10 grupos heteroarilos sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo, -CF<sub>3</sub>, -CN, -COOR<sub>5</sub>, -Alk-OR<sub>5</sub>, -Alk-COOR<sub>5</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -CO-NR<sub>5</sub>-OR<sub>6</sub>, -CO-NR<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> y -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, o con un grupo hidroxilo o con un átomo de oxígeno,

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

15

- R<sub>2</sub> representa:

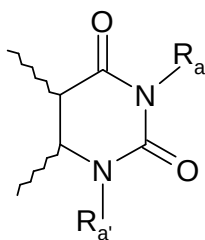
. un átomo de hidrógeno,

. un grupo alquilo,

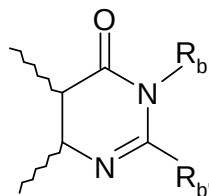
. un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo,

20

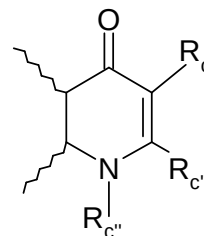
- R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a una de las fórmulas (A), (B) o (C) siguientes:



(A)



(B)



(C)

25

en las que los trazos ondulados representan el núcleo fenilo al que están unidos R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> y:

. R<sub>a</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, halógenoalquilo,  
 30 -Alk-CF<sub>3</sub>, -Alk-COOR<sub>5</sub>, -Alk'-COOR<sub>5</sub>, -Alk-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -Alk'-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -Alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -Alk-

NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -AlkCONR<sub>5</sub>-OR<sub>6</sub>, -Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -Alk-cicloalquilo, -Alk-O-R<sub>5</sub>, -Alk-S-R<sub>5</sub>, -Alk-CN, -OR<sub>5</sub>, -OAlkCOOR<sub>5</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>COOR<sub>6</sub>, -Alk-arilo, -Alk-O-arilo, -Alk-O-heteroarilo, -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, 5 -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -O-R<sub>5</sub> o -S-R<sub>5</sub>,

. R<sub>a</sub>' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico, o un grupo -Alk-OR<sub>5</sub> o -Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, estando R<sub>a</sub>' sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno,

. R<sub>b</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o -Alk-COOR<sub>5</sub>,

10 . R<sub>b</sub>' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, halógenoalquilo, cicloalquilo, fenilo o -Alk-COOR<sub>5</sub>,

. R<sub>c</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, -CN, -COOR<sub>5</sub>, -CO-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -CO-NR<sub>5</sub>-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -CONR<sub>5</sub>-Alk-OR<sub>5</sub>, -CONR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, o -Alk-arilo, -Alk-heteroarilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente 15 con uno o varios átomos de halógeno y/o grupos alquilo, cicloalquilo, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -O-alquilo o -S-alquilo,

. R<sub>c</sub>' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

. R<sub>c</sub>'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno, halógenoalquilo, cicloalquilo, -Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -Alk-OR<sub>5</sub>, -Alk-SR<sub>5</sub>,

20

- R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos halógenoalquilo o grupos alquilo, grupos cicloalquilo, un grupo Ms (mesilo),

- R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos 25 alquilo o fenilo, o bien R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> forman conjuntamente un ciclo saturado de 3 a 8 eslabones que puede contener opcionalmente un heteroátomo,

- Alk representa una cadena alquilo lineal o ramificada, y

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

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

35

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.

5

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

10 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.

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

15 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 por:

20 - 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 heteroátomos, por ejemplo 1 ó 2 heteroátomos, tales como nitrógeno y/o oxígeno,

25 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 solamente una parte forma un ciclo;

30 - alquilenos: un grupo alquilo 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, preferentemente un átomo de cloro o de flúor;

- halógenoalquilo: cadena alquilo en la que todos o parte de los átomos de

35 hidrógeno han sido reemplazados por átomos de halógeno, tales como los átomos de

flúor;

- alqueno: un grupo alquilo que comprende una insaturación etilénica; y
- arilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 5 y 10 átomos de carbono, por ejemplo un grupo fenilo;

- 5       - heteroarilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 3 y 10 átomos con 1 ó varios heteroátomos, por ejemplo entre 1 y 4 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Este grupo comprende 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
- 10 título de ejemplos, se pueden citar los grupos tienilo, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y triazolilo;
- 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 alquilos o un grupo
- 15 hidroxilo o con un átomo de oxígeno. Se pueden citar por ejemplo los grupos oxadiazolilo y tetrazolilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos en los que  $R_1$  representa un grupo  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-$

20  $COOR_5$  o un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilos o  $-COOR_5$ , en los que  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y Alk representa una cadena alquilenos que comprende 1 ó 2 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo, preferentemente piridinilo.

25 Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención es tal que  $R_1$  representa un grupo  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$  o un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilos o  $-COOR_5$ , en los que  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y Alk representa una cadena alquilenos que comprende 1 ó 2 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo, preferentemente piridinilo.

30

Ventajosamente,  $R_1$  representa un grupo  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$  o un grupo fenilo sustituido opcionalmente con un grupo  $-COOR_5$ , en los que  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y Alk representa una cadena alquilenos que comprende 2 átomos de carbono.

35

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede citar otro subgrupo de compuestos en los que  $R_2$  representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo fenilo.

5 Ventajosamente,  $R_2$  representa un grupo metilo o fenilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede citar otro subgrupo de compuestos en los que  $R_3$  y  $R_4$  forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que

10 responde a una de las fórmulas (A), (B) o (C) definidas anteriormente, y en las que:

.  $R_a$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o halógenoalquilo,  $-OR_5$ ,  $-Alk-OR_5$ ,  $-Alk'-COOR_5$ ,  $-NR_5R_6$ ,  $-Alk-NR_7R_8$ ,  $-Alk-CN$ ,  $-NR_5-COOR_6$ ,  $-Alk'-CO-NR_5R_6$ ,  $-Alk-CO-NR_5-OR_6$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ , un grupo heteroarilo,  $-Alk$ -heteroarilo, o  $-Alk$ -arilo en los que el grupo arilo o heteroarilo está sustituido

15 opcionalmente con un grupo alquilo o un átomo de halógeno,

.  $R_a$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o  $-Alk-OR_5$ ,

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

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

20 .  $R_c$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,  $-COOR_5$ , CN,  $-CO-NR_5R_6$ ,  $-CO-NR_7R_8$ ,  $Alk$ -heteroarilo o heteroarilo,

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

.  $R_c$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o alqueno,

. comprendiendo dichos grupos alquilos o alquenos citados anteriormente de 1 a

25 4 átomos de carbono,

.  $R_5$  y  $R_6$  representan átomos de hidrógeno o grupos alquilos o halógenoalquilos, comprendiendo dichos grupos alquilos y halógenoalquilos de 1 a 4 átomos de carbono,

.  $R_7$  y  $R_8$  representan átomos de hidrógeno o grupos alquilos que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, o forman conjuntamente un ciclo saturado de 5 ó 6 eslabones,

30 .  $Alk$  representa una cadena alquilo lineal o ramificada que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y

.  $Alk'$  representa una cadena alquilo lineal, ramificada, cíclica o parcialmente cíclica, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.

35 Entre los compuestos de fórmula (I) se pueden citar también los compuestos del

subgrupo definido anteriormente en los que  $R_3$  y  $R_4$  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 (C).

- 5 Otro subgrupo corresponde a los compuestos de la fórmula (I) en los que  $R_3$  y  $R_4$  forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de fórmula (C) en la que
- $R_c$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,  $-COOR_5$ , CN,  $-CO-NR_5R_6$ ,  $-CO-NR_7R_8$ , Alk-heteroarilo o heteroarilo,
- 10 .  $R_c$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,  
 .  $R_c'$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o alquénilo,  
 . comprendiendo dichos grupos alquilos o alquénilos citados anteriormente de 1 a 4 átomos de carbono,  
 .  $R_5$  y  $R_6$  representan átomos de hidrógeno o grupos alquilos o halógenoalquilos,  
 15 comprendiendo dichos grupos alquilos y halógenoalquilos de 1 a 4 átomos de carbono,  
 .  $R_7$  y  $R_8$  representan átomos de hidrógeno o grupos alquilos que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, o forman conjuntamente un ciclo saturado de 5 ó 6 eslabones,  
 . Alk representa una cadena alquilenos lineal o ramificada que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y
- 20 . Alk' representa una cadena alquilenos lineal, ramificada, cíclica o parcialmente cíclica, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.

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

- 25 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1,2-dimetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida  
 ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico  
 2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-  
 30 il}-N,N'-dimetilacetamida  
 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-propilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona  
 Ácido {6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il} acético  
 Metil {6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-  
 35 3(2H)-il} acetato

- 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metilquinazolin-4(3H)-ona  
 1-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-  
 il}-N,N-dimetilciclopropanocarboxamida  
 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1,2-dimetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-  
 5 carboxamida  
 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.  
 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-  
 carboxamida  
 N,1-dimetil-6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-  
 10 carboxamida

En el texto que sigue, se entiende por grupo protector un grupo que permite, por una 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  
 15 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).

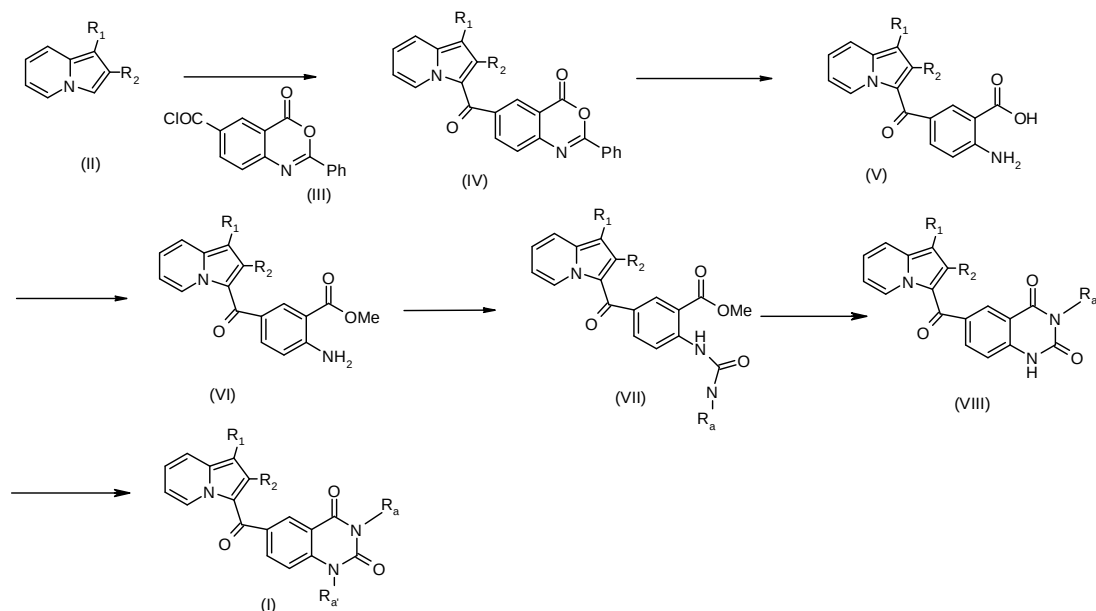
Se entiende por grupo saliente, en el texto que sigue, un grupo que se puede escindir  
 20 fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Este grupo se puede así reemplazar fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo, paranitrofenilo, etc. Ejemplos de grupos salientes así como de métodos para su  
 25 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.

30

El esquema 1 presenta una vía de obtención de los compuestos de fórmula (I) en los que  $R_3$  y  $R_4$  forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) tal como se ha definido anteriormente,  $R_1$  representa un grupo  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $O-Alk-NR_5R_6$ ,  $-O-alk-NR_7R_8$ , y  $R_2$  representa un grupo tal  
 35 como se ha definido anteriormente.

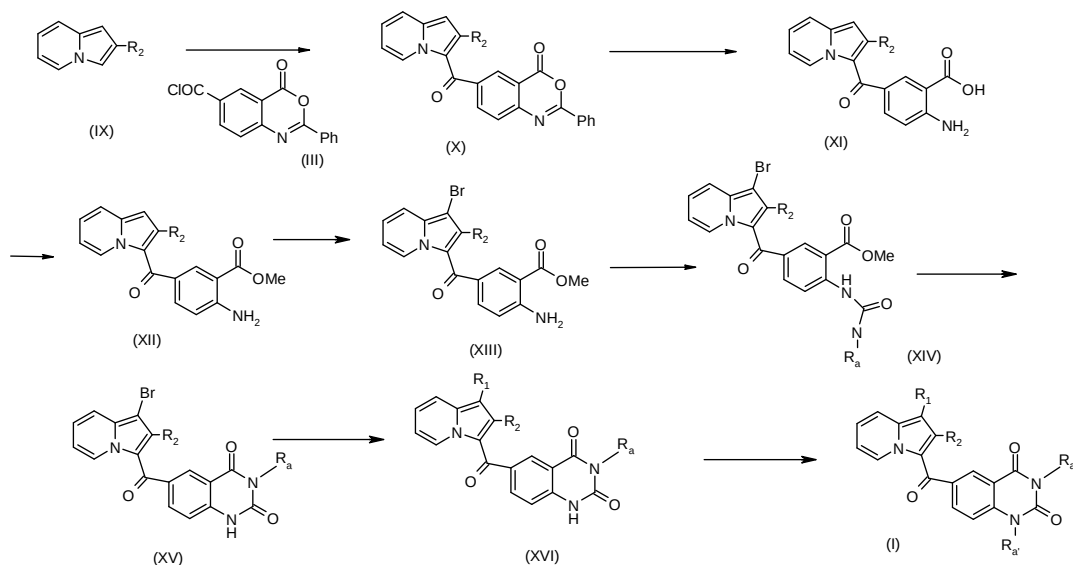
Esquema 1 (Método 1) :



5

- Se condensa el compuesto de fórmula II (obtenido según una reacción de Tschitschibabin descrita en WO03084956), en la que  $R_1$  y  $R_2$  son tales como se han definido para el compuesto de fórmula I, con el compuesto de fórmula III con el fin de obtener el compuesto de fórmula IV. Se somete el compuesto de fórmula IV a una
- 10 reacción de hidrólisis básica con el fin de obtener el compuesto de fórmula V. La esterificación del compuesto de fórmula V da lugar al compuesto de fórmula VI. Por acción de trifosgeno, se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula VI, que se condensa con una amina de fórmula  $R_aNH_2$  con el fin de obtener la urea de fórmula VII. Se somete el compuesto de fórmula VII a una reacción de ciclación en
- 15 medio básico con el fin de obtener el compuesto de fórmula VIII. Se somete el compuesto VIII 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 en la que  $R_2$  es tal como se ha definido anteriormente.
- 20 El esquema 2 presenta una vía de obtención de los compuestos de fórmula (I) en los que  $R_3$  y  $R_4$  forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) tal como se ha definido anteriormente,  $R_1$  es tal como se ha definido anteriormente, excepto un grupo  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $O-Alk-NR_5R_6$ ,  $-O-alk-NR_7R_8$ , y  $R_2$  representa un grupo tal como se ha definido anteriormente.

Esquema 2 (Método 2) :



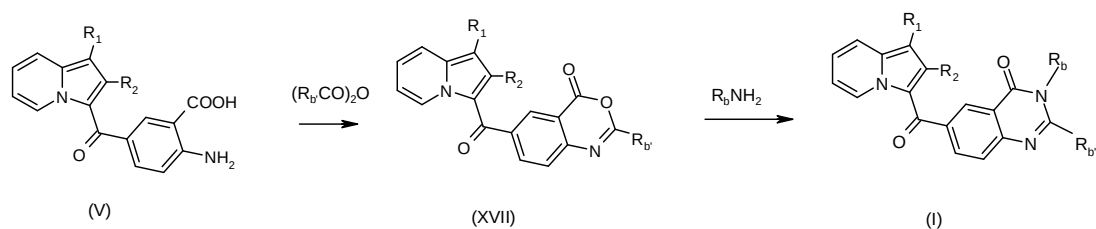
5

- Se condensa el compuesto de fórmula IX (obtenido según una reacción de Tschitschibabin descrita en WO03084956), en la que  $R_2$  es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula I, con el compuesto de fórmula III con el fin de obtener el compuesto de fórmula X. Se somete el compuesto de fórmula X a una reacción de hidrólisis básica con el fin de obtener el compuesto de fórmula XI. La esterificación del compuesto de fórmula XI da lugar al compuesto de fórmula XII. Por acción de N-Bromosuccinimida, se forma el compuesto de fórmula XIII. Por acción de trifosgeno, se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula XIII, que se condensa con una amina de fórmula  $R_aNH_2$  con el fin de obtener la urea de fórmula XIV. Se somete el compuesto de fórmula XIV a una reacción de ciclación en medio básico con el fin de obtener el compuesto de fórmula XV. Se somete el compuesto de fórmula XV, 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 cianación con cianuro de cinc seguido de una hidrólisis ácida, 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 en la que  $R_2$  es tal como se ha definido anteriormente y  $R_1$  es tal como se ha definido anteriormente, excepto un grupo  $-OR_5$ ,
  - $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $O-Alk-NR_5R_6$ ,  $-O-alk-NR_7R_8$ .

El esquema 3 presenta una vía de obtención de los compuestos de fórmula (I) en los que  $R_3$  y  $R_4$  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  
 5 excepto un grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo,  $-OR_5$ ,  $-NR_5R_6$ , o  $-COOR_5$ , y  $R_2$  es tal como se ha definido anteriormente.

Esquema 3 (Método 3) :

10

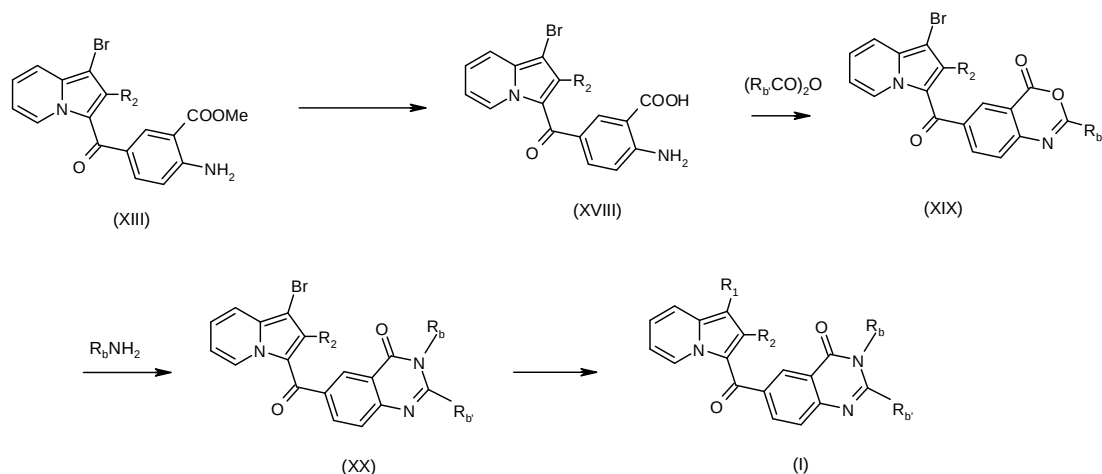


Se somete el compuesto de fórmula V en la que  $R_1$  es tal como se ha definido anteriormente excepto un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo o  $-COOR_5$ , a una reacción de condensación con un anhídrido ácido con el fin de  
 15 obtener el compuesto de fórmula XVII en la que  $R_1$  y  $R_2$  son tales como se han definido anteriormente. Se somete el compuesto XVII a una reacción de sustitución con el fin de obtener el compuesto de fórmula I en la que  $R_1$  y  $R_2$  son tales como se han definido anteriormente.

20

El esquema 4 presenta una vía de obtención de los compuestos de fórmula (I) en los que  $R_3$  y  $R_4$  forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (B) tal como se ha definido anteriormente y en los que  $R_1$  representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo,  $-OR_5$ ,  $-NR_5R_6$ , o  $-COOR_5$ ,  
 25 y  $R_2$  representa un grupo tal como se ha definido anteriormente.

Esquema 4 (Método 4) :

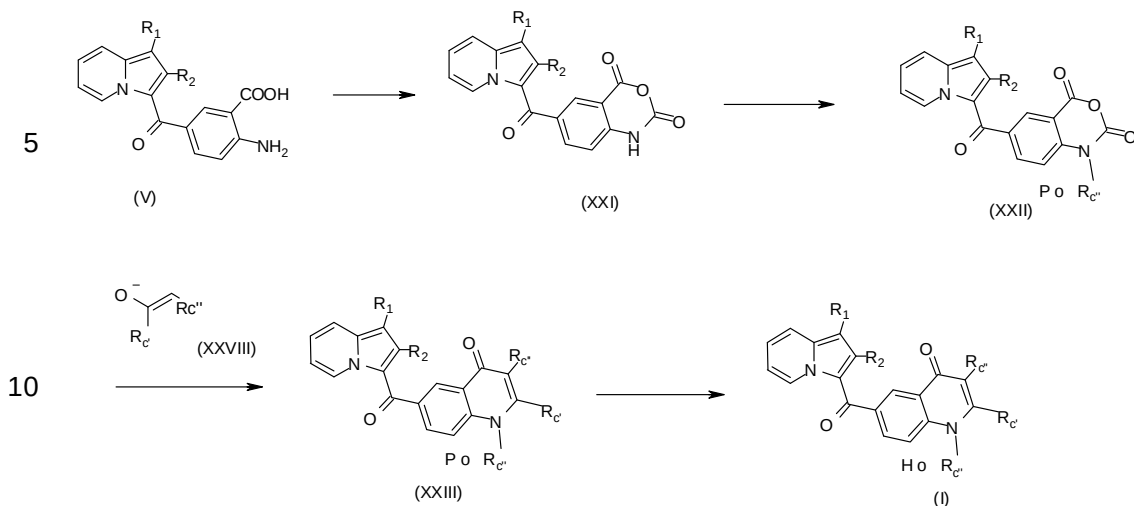


- 5 Se somete el compuesto de fórmula XIII a una reacción de saponificación en medio básico con el fin de obtener el compuesto XVIII. Se somete el compuesto XVIII a una reacción de condensación con un anhídrido de ácido con el fin de obtener el compuesto de fórmula XIX. Se somete el compuesto XIX a una reacción de sustitución con el fin de obtener el compuesto de fórmula XX. Se somete el compuesto de fórmula XX, en
- 10 presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base, a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o fenilboronatos de éster o heteroarilboronatos de éster según un acoplamiento de Suzuki, con el fin de obtener el compuesto de fórmula I en la que  $R_1$  y  $R_2$  son tales como se han definido anteriormente.
- 15 El esquema 5 presenta una vía de obtención de los compuestos de fórmula (I) en los que  $R_3$  y  $R_4$  forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (C) tal como se ha definido anteriormente y en los que  $R_1$  representa un grupo  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $O-Alk-NR_5R_6$ ,  $-O-alk-NR_7R_8$ , y  $R_2$  es tal como se ha definido anteriormente.

20

25

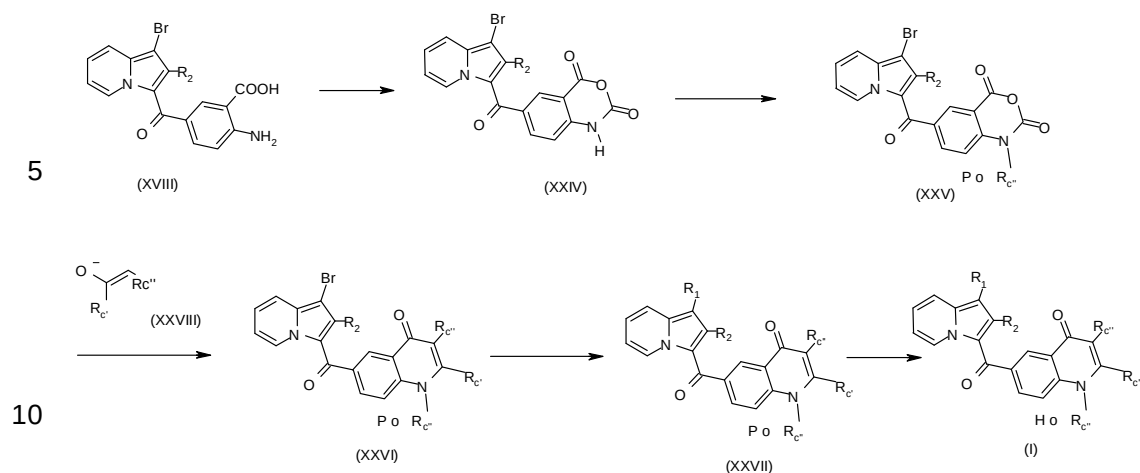
Esquema 5 (Método 5) :



Se somete el compuesto V a una reacción de condensación con el fin de obtener el  
 15 compuesto XXI. El compuesto XXI se somete a una reacción de alquilación en presencia  
 de una base y de un derivado halogenado  $R_{C''}X$  o de un grupo protector con el fin de  
 obtener el compuesto XXII. Se somete el compuesto XXII a una reacción de  
 condensación con un derivado malónico con el fin de obtener el compuesto XXIII en el  
 que  $R_{C'}$  y  $R_C$  se definen tal como anteriormente. Se somete el compuesto XXIII a una  
 20 reacción de desprotección con el fin de obtener los compuestos de fórmula I en la que  
 $R_1$  y  $R_2$  son tales como se han definido anteriormente.

El esquema 6 presenta una vía de obtención de los compuestos de fórmula (I) en los  
 que  $R_3$  y  $R_4$  forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (C) tal como  
 25 se ha definido anteriormente, y en los que  $R_1$  representa un grupo arilo o heteroarilo, en  
 el que el grupo arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o varios grupos  
 alquilo,  $-OR_5$ ,  $-NR_5R_6$ , o  $-COOR_5$ , y  $R_{C'}$  representa preferentemente un alquilo y  $R_{C''}$  y  $R_2$   
 son tales como se han definido anteriormente.

Esquema 6 (Método 6) :



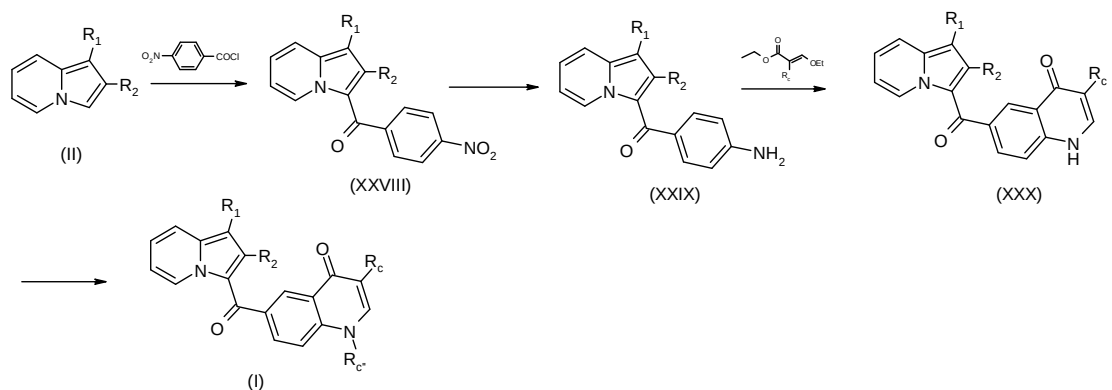
Se somete el compuesto XVIII a una reacción de condensación con el fin de obtener el compuesto XXIV. El compuesto XXIV se somete a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado  $R_{c''}X$  o de un grupo protector con el fin de obtener el compuesto XXV. Se somete el compuesto XXV a una reacción de condensación con un derivado malónico con el fin de obtener el compuesto XXVI en el que  $R_{c'}$  y  $R_c$  se definen tal como anteriormente. Se somete el compuesto XXVI 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, con el fin de obtener el compuesto de fórmula XXVII. Se somete el compuesto XXVII a una reacción de desprotección con el fin de obtener los compuestos de fórmula I en la que  $R_1$  y  $R_2$  son tales como se han definido anteriormente.

25

El esquema 7 presenta una vía de obtención de los compuestos de fórmula (I) en los que  $R_3$  y  $R_4$  forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (C) con  $R_c$  que representa un hidrógeno y  $R_c$ ,  $R_{c''}$  tales como se han definido anteriormente, y en los que  $R_1$  representa un **hidrógeno o** un grupo  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $O-Alk-NR_5R_6$ ,  $-O-alk-NR_7R_8$  y  $R_2$  es tal como se ha definido anteriormente.

30

Esquema 7 (Método 7) :



- 5 Se condensa el compuesto de fórmula II, en la que  $R_1$  y  $R_2$  son tales como se han definido anteriormente, con el cloruro del ácido 4-nitro benzoico con el fin de obtener el compuesto XXVIII. El compuesto XXVIII se somete a una reducción en presencia de hierro y de ácido acético con el fin de obtener el compuesto XXIX. Se somete el compuesto XXIX a una reacción de condensación con el fin de obtener el compuesto
- 10 XXX. Se somete el compuesto XXX a una reacción de alquilación en presencia de un halogenuro  $R_{c'}X$  y de una base con el fin de obtener el compuesto de fórmula I en la que  $R_1$  y  $R_2$  son tales como se han definido anteriormente.

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 fórmulas (I) a (XXX) 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 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 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 compuestos de fórmula (I) se eligen entre los compuestos siguientes:

- 2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}-N,N'-dimetilacetamida,
- 2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}-N,N'-dimetilacetamida,
- 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona,
- ácido 3-{3-(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil}-2-metilindolizin-1-il}benzoico,
- ácido {6-[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}acético,
- Etil ((6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il)oxi)acetato,
- 3-amino-6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona,
- 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metilquinazolin-4(3*H*)-ona,
- ácido 3-{2-metil-3-[(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]indolizin-1-il}benzoico,
- 6-[[1(2-metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil]-3-propilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona,
- ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
- ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico.
- 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-*N*-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida
- N*,1-dimetil-6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida
- Hidrocloreto de *N*,1-dimetil-6-[[2-metil-1-(piridin-4-il)indolizin-3-il]carbonil]-4-oxo-1,4-

dihidroquinolina-3-carboxamida

**Abreviaturas:**

- DMF : N,N-dimetilformamida
- 5 - THF : tetrahidrofurano
- DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- HBTU : hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio
- DIEA : Diisopropiletilamina
- DME : Etilen glicol dimetil éter
- 10 -TOTU : tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)-cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio

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

- 15 Los puntos de fusión se han medido en un aparato BUCHI tipo B-450.
- 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,
- 20 waters SQD.

**Ejemplo 1 :** (compuesto n°35)

**2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}-N,N'-dimetilacetamida**

- 25 **Metil 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato**

- A 8g (23,1 mmoles) de la sal de sodio del ácido metil 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico (descrita en WO03084956) en 130ml de DMF, se añaden 1,51ml (24,26 mmoles) de yoduro de metilo bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Después de agitar 1 hora, se añade agua. El precipitado formado se filtra, se
- 30 lava con agua y se seca bajo presión reducida a 50 °C una noche. Se obtienen 7,17 g de un sólido amarillo.

MH+ : 339

- Metil 2-([2-(dimetilamino)-2-oxoetil]carbamoil)amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato**
- 35

A 1,3g (3,84 mmoles) de metil 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato en 50ml de dioxano se añaden 0,798g (2,69 mmoles) de trifosgeno diluido en 10ml de dioxano bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Después de agitar 1 hora, se añaden 1,25g (7,68 mmoles) de N, N dimetil glicinamida acetato y  
 5 2,68ml (19,21 mmoles) de trietilamina. El medio de reacción se agita una noche a temperatura ambiente y se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 1,8 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 228°C

10 MH+= 467

**2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}-N,N'-dimetilacetamida**

A 1,8g (3,86 mmoles) de metil 2-([2-(dimetilamino)-2-oxoetil]carbamoil)amino)-5-[(1-  
 15 metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato en 25ml de THF se añaden 0,69ml (4,63 mmoles) de DBU a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. El medio de reacción se agitó una noche a temperatura ambiente. El THF se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge en agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida.  
 20 El sólido amarillo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (95/5). La espuma naranja obtenida se recoge en un mínimo de metanol. Después de añadir agua, el precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca bajo presión reducida a 50 °C durante una noche. Se obtienen 1,14 g de un polvo amarillo.

25 Punto de fusión: 290 °C

MH+= 435

<sup>1</sup>H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1,82 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,95 (t, J=6,85Hz, 1H),  
 7,19-7,24 (m, 1H), 7,32 (d, J=8,43, 1H), 7,66 (d, J=8,87Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,47Hz, 1H),  
 30 8,09 (d, J=2,02Hz, 1H), 9,53 (d, J=7,26Hz, 1H), 11,83 (s, 1H)

**Ejemplo 2:** (compuesto n°68)

**2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}-N,N'-dimetilacetamida**

35 A 0,150g (0,35 mmoles) de 2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-

dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}-N,N'-dimetilacetamida en 5ml de DMF se añaden bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente 0,04ml (0,69 mmoles) de yoduro de metilo y 0,225g (0,69 mmoles) de carbonato de cesio. El medio de reacción se agita 2,5 horas a temperatura ambiente y se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (95/5). El sólido obtenido se recoge en un mínimo de metanol. Después de añadir agua, el precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca bajo presión reducida a 50 °C durante una noche. Se obtienen 0,135 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 276°C

MH<sup>+</sup> : 449

<sup>1</sup>H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1,82 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 6,97 (t, J=7,05Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,62 (d, J=8,75Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,75Hz, 1H), 8,02 (d, J=8,67H, 1H), 8,19 (d, J=2,19Hz, 1H), 9,75 (d, J=7,3Hz, 1H)

### **Ejemplo 3:** (compuesto n°36)

**6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona**

**Metil {6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il} acetato**

A 2g (5,1 mmoles) de metil 2-amino-5-[(1-metoxiindolizin-3-il)carbonil]benzoato en 65ml de dioxano, se añaden bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente 1,22g (4,14 mmoles) de trifosgeno diluidos en 15ml de dioxano. El medio de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente y se añaden 1,48g (11,82 mmoles) de metil glicinato y 4,12ml (29,55 mmoles) de trietilamina. El medio de reacción se agita 18 horas y se añaden 1,08g (5,91 mmoles) de DBU. Después de agitar 24 horas, el medio se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El sólido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (95/5). El sólido obtenido se recristaliza en caliente en metanol. Se obtienen 1,5 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 253°C

MH+= 422

**6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona**

5 A 0,1g (0,25 mmoles) de metil {6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}acetato en 5ml de DMF, se añaden bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente 0,14g (0,37 mmoles) de HBTU, 0,21ml (1,23 mmoles) de DIEA y 0,18g (1,23 mmoles) de (1*E*)-*N*'-hidroxietanimidamida. El medio de reacción se calienta a 90 °C 24 horas. Después de hidrolizar con agua, el medio de reacción se extrae con  
10 acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, 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). Se obtienen 0,046 g de un sólido amarillo.

15 Punto de fusión: 176°C

MH+ : 446

<sup>1</sup>H-RMN (D6-DMSO, 500 MHz) δ ppm:

1,82 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,96 (t, J=7,04Hz, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,35 (d, J=8,48Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,81Hz, 1H), 7,94 (d, J=8,32Hz, 1H), 8,11 (d, 20 J=1,92Hz, 1H), 9,54 (d, J=7,43Hz, 1H), 12,01 (s, 1H)

**Ejemplo 4:** (compuesto n°14)

**Sal de sodio del ácido 3-{3-(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil}-2-metilindolizin-1-il}benzoico**

25

**Metil 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato**

A 0,812g (2,6 mmoles) de metil 2-amino-5-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato en 17ml de diclorometano se añaden bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente 0,492g (2,73 mmoles) de N-bromosuccinimida. El medio de reacción se agita 2 horas y  
30 se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se obtienen 0,9  
35 g de un sólido amarillo.

MH+ : 387, 389

**Metil 2-amino-5-({1-[3-(metoxicarbonil)fenil]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato**

- 5 A 0,410g (1,06 mmoles) de metil 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato en 8ml de una mezcla DME/H<sub>2</sub>O (5/1) se añaden bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente 0,229g (1,27 mmoles) de ácido [3-(metoxicarbonil)fenil] borónico, 0,492g (2,12 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado, 0,024g (0,02 mmoles) de tetraquis trifenil fosfina paladio. El medio de reacción se calienta 18 horas a 90 °C. El
- 10 medio de reacción se extrae con diclorometano, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se obtienen 309 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 232°C

- 15 MH+ : 443

**Metil 5-({1-[3-(metoxicarbonil)fenil]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)-2-[(propilcarbamoil)amino]benzoato**

- A 308mg (0,68 mmoles) de metil 2-amino-5-({1-[3-(metoxicarbonil)fenil]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato en 5,6ml de dioxano, se añaden bajo atmósfera
- 20 inerte a temperatura ambiente 0,143mg (0,47 mmoles) de trifosgeno diluidos en 2ml de dioxano. El medio de reacción se agita 2 horas a temperatura ambiente y se añaden 0,28ml (2,03 mmoles) de trietilamina, 0,11ml (1,35 mmoles) de n-propilamina diluidos en 4ml de dioxano. Después de agitar 2 horas, el medio de reacción se hidroliza con agua.
- 25 La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra 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 (95/5).
- 30 Se obtienen 215 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 143°C

MH+ : 496

**Sal de sodio del ácido 3-{3-[2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]carbonil]-2-metilindolizin-1-il}benzoico**

35

A 0,203mg (0,39 mmoles) de metil 5-({1-[3-(metoxicarbonil)fenil]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)-2-[(propilcarbamoil)amino]benzoato en 4ml de metanol, se añaden 0,96ml (0,96 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N a temperatura ambiente. El medio de reacción se calienta a reflujo 7 horas.

- 5 El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca bajo presión reducida a 50 °C una noche.

A 0,158g (0,33 mmoles) del sólido obtenido se añaden a temperatura ambiente 0,31ml (0,31 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N. El medio de reacción

- 10 se agita una hora y se añade diisopropiléter. El precipitado obtenido se filtra, se lava con diisopropiléter y se seca bajo presión reducida a 50 °C una noche. Se obtienen 155 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 361°C

MH+ : 504

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

0,88 (t, J=7,97Hz, 3H), 1,52-1,64 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 3,80-3,88 (m, 2H), 6,94 (t, J=6,78Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,38Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,34 (d, J=7,58Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,58Hz, 1H), 7,51 (d, J=8,78Hz, 1H), 7,80-7,86 (m, 2H), 7,92-7,95 (m, 1H), 8,17 (d, J=2Hz, 1H), 9,33 (d, J=7,58hz, 1H)

20

**Ejemplo 5:** (compuesto n°24)

**Sal de sodio del ácido {6-[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}acético**

- 25 **6-[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]-2-fenil-4H-3,1-benzoxazina-4-ona**

A 4,22g (14,78 mmoles) del cloruro del ácido 4-oxo-2-fenil-4H-3,1-benzoxazina-6-carboxílico (descrito en WO06097625) en 100ml de dicloroetano se añaden, bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente 2,25ml (16,12 mmoles) de trietilamina y 3g (13,44 mmoles) de 1-metoxi-2-fenilindolizina (según el método descrito en WO03084956) diluidos en 20ml de dicloroetano. Después de agitar una noche a temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra y se lava con dicloroetano. El filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se filtra sobre una pasta de sílice eluyendo con diclorometano: Se obtienen 4,4 g de un sólido amarillo.

- 35 MH+ : 473

**Ácido metil 2-amino-5-[(1-metoxiindolizin-3-il)carbonil]benzoico**

A 4,4g (9,31 mmoles) de 6-[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]-2-fenil-4*H*-3,1-benzoxazina-4-ona en 50ml de N-metilpirrolidona se añaden 1,56g (27,94 mmoles) de hidróxido de potasio disueltos en 4ml de agua a temperatura ambiente. El medio de reacción se calienta a 80 °C 24 horas. El medio de reacción se vierte sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N. El precipitado formado se filtra y se lava con agua. El resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano, metanol (95/5). Se obtienen 3,05 g de un sólido verde.

Punto de fusión: 106°C.

MH<sup>+</sup> : 387

**Metil 2-amino-5-[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]benzoato**

A 3,03g (7,84 mmoles) del ácido metil 2-amino-5-[(1-metoxiindolizin-3-il)carbonil]benzoico en 50ml de DMF, se añaden 0,54ml (8,63 mmoles) de yoduro de metilo y 2,8g (8,63 mmoles) de carbonato de cesio bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Después de agitar 3 horas a temperatura ambiente, se añade agua. El precipitado formado 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 eluyendo con diclorometano. Se obtienen 1,98 g de un sólido amarillo.

MH<sup>+</sup> : 401

**Etil {6-[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il} acetato**

A 0,4g (1 mmol) de metil 2-amino-5-[(1-metoxiindolizin-3-il)carbonil]benzoato en 50ml de dioxano, se añaden 0,208g (0,7 mmoles) de trifosgeno diluidos en 15ml de dioxano bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Después de agitar 1 hora, se añaden 0,279g (2 mmoles) de etil glicinato y 0,70ml (5 mmoles) de trietilamina. Después de agitar 2 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza con agua. Después de una noche a temperatura ambiente, la fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra 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 (95/5). Se obtienen 0,362 g de un

A 0,312mg (0,63 mmoles) de etil {6-[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}acetato en 10ml de metanol, se añaden 0,75ml (0,75 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N a temperatura ambiente. El medio de reacción se calienta a reflujo 7 horas.

A 0,250g (0,53 mmoles) del sólido obtenido se añaden a temperatura ambiente 0,52ml (0,52 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N. El medio de reacción se agita una hora y se añade diisopropiléter. El precipitado obtenido se filtra, se lava con diisopropiléter y se seca bajo presión reducida a 50 °C durante una noche. Se obtienen 0,237 g de un sólido amarillo.

20 MH+ : 470

3,64 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 6,70 (d, J=8,55Hz, 1H), 7,00-7,1 (m, 6H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,49 (d, J=8,37Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,07Hz, 1H), 7,88 (d, J=1,92Hz, 1H), 9,55 (d, J=7,15Hz, 1H), 11,27 (s, 1H)

**Etil ({6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il}ossi)acetato**

A 0,4g (1,18 mmoles) de metil 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato en 10ml de dioxano se añaden 0,251g (0,83 mmoles) de trifosgeno diluido en 3ml de dioxano bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Después de 35 agitar 2,5 horas, se añaden 0,267g (2,36 mmoles) de O-prop-2-en-1-ilhidroxilamina y

0,82ml (5,91mmoles) de trietilamina. El medio de reacción se agita una hora y se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N, una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 0,581 g de un sólido amarillo.

MH+ : 438

**6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-(prop-2-en-1-iloxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**

A 0,370mg (0,85 mmoles) de metil 5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-  
10 {[(prop-2-en-1-iloxi)carbamoil]amino}benzoato en 5ml de metanol, se añaden 1,27ml (1,27 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N a temperatura ambiente. El medio de reacción se calienta a reflujo 1 hora.

El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N.

La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una  
15 disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se obtienen 0,293 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 258°C

20 MH+ : 406

**3-hidroxi-6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**

A 0,276g (0,65 mmoles) de 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-(prop-2-en-1-iloxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona en 7ml de diclorometano se añaden bajo atmósfera  
25 inerte a 0°C 0,15ml (1,18 mmoles) de fenil silano y 0,030g (0,03 mmoles) de tetraquis de trifenilfosfina paladio. El medio de reacción se agita 4 horas a temperatura ambiente y se filtra. El precipitado se lava con diclorometano. El sólido se recoge en una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N. Después de añadir una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N, el precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca bajo presión  
30 reducida una noche a 50 °C. Se obtienen 0,208 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 300°C

MH+ : 366

**Etil ({6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}oxi)acetato**  
35

A 0,36g (0,99 mmoles) de 3-hidroxi-6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]quinazolina-2,4(1H, 3H)-diona en 12,5ml de etanol se añaden 0,11ml (0,99 mmoles) de bromoacetato de etilo y 0,14ml (0,99 mmoles) de trietilamina a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. El medio de reacción se agita 18 horas y se añaden  
 5 0,14ml (0,99 mmoles) de trietilamina y 0,11ml (0,99 mmoles) de bromoacetato de etilo. Después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, 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. Se obtienen 217 mg de un polvo amarillo.

10 MH+= 452

Punto de fusión = 230°C;

<sup>1</sup>H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1,05-1,25 (t, 3H), 1,82 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,16-4,22 (q, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,97-6,97 (t, 1H), 7,20-7,24 (t, 1H), 7,28-7,30 (d, 1H), 7,65-7,67 (d, 1H), 7,88-7,91 (d, 1H), 8,08 (s,  
 15 1H), 9,52-9,54 (d, 1H), 11,9 (s, 1H)

#### **Ejemplo 7:** (compuesto n°51)

##### **3-amino-6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3il)carbonil]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**

A 0,2g (0,6 mmoles) de metil 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato en 10ml de dioxano se añaden 0,123g (0,41 mmoles) de trifosgeno  
 20 bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Después de agitar 10 minutos, se añaden 58μl (1,2 mmoles) de hidrato de hidrazina y 0,4ml (3 mmoles) de trietilamina. El medio de reacción se agita 3 horas y se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se  
 25 concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano, metanol (95/5). Se obtienen 16 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 220°C

MH+= 365

30 <sup>1</sup>H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1,81 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 6,95 (t, J=6,95Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,31 (d, J=8,69Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,69Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,69Hz, 1H), 8,09 (d, J=2,09Hz, 1H), 9,52 (d, J=6,95Hz, 1H), 1,90 (s, 1H)

35 **Ejemplo 8:** (compuesto n°15)

**6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metilquinazolin-4(3H)-ona**

**6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona**

0,100g (0,31 mmoles) del ácido metil 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico (ejemplo 150 descrito en WO03084956) en 1ml de anhídrido acético se calientan 3 horas a reflujo. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 0,107 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 218°C

10 **6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metilquinazolin-4(3H)-ona**

0,100g (0,29 mmoles) de 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona en 2ml de una disolución acuosa de amoníaco al 20% se calientan 2 horas a 50°C, se hidroliza con 3ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y se lleva a 50°C 2 horas. El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N hasta pH=9. El precipitado obtenido se filtra, se lava con 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 (90/10). Se obtienen 67 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 290 °C

20 MH+ : 348

<sup>1</sup>H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1,75 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,98 (t, J=7,07Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,66-7,70 (m, 2H), 7,94 (d, J=8,19Hz, 1H), 8,20(d, J=2,23Hz, 1H), 9,61 (d, J=7,07Hz, 1H), 12,39 (s, 1H)

25

**Ejemplo 9:** (compuesto n°43)

**Sal de sodio del ácido 3-{2-metil-3-[(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]indolizin-1-il}benzoico**

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

30 A 1,91g (4,69 mmoles) de metil 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato en 30ml de metanol se añaden 4,92ml (4,92 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N, a temperatura ambiente. El medio de reacción se calienta 10 horas a reflujo y se hidroliza con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida  
35 se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión

reducida. El sólido obtenido se lava con diisopropiléter y con diclorometano y se seca bajo presión reducida una noche a 50 °C. Se obtienen 1,55 g de un sólido amarillo.

MH+ : 374

Punto de fusión: 230°C

5

**6-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metilquinazolin-4(3H)-ona**

0,450g (1,15 mmoles) del ácido 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico en 3,79ml de anhídrido acético se calientan 1,5 horas a reflujo bajo atmósfera inerte. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida.

- 10 0,457g (1,15mmoles) del sólido obtenido en 8ml de una disolución acuosa de amoníaco 0,5N en dioxano se calientan 1 hora a 50°C. Después de añadir diisopropiléter, el precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca bajo presión reducida a 50 °C una noche. Se obtienen 182 mg de un sólido amarillo.

MH+ : 348

15

**Metil 3-{2-metil-3-[(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]indolizin-1-il}benzoato**

- A 0,256g (0,65 mmoles) de 6-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metilquinazolin-4(3H)-ona en 9ml de DMF se añaden bajo atmósfera de argón a  
20 temperatura ambiente 0,139g (0,78 mmoles) de ácido [3-(metoxicarbonil)fenil] borónico, 0,321g (1,29 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado disueltos en 0,81ml de agua, 0,0149g (0,01 mmoles) de tetraquis de trifenil fosfina paladio. El medio de reacción se calienta 15 minutos a 150°C con microondas. Después de diluir con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N, con una  
25 disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra 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 (95/2). Se obtienen 172 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 232°C

30 MH+ : 452

**Sal de sodio del ácido 3-{2-metil-3-[(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]indolizin-1-il}benzoico**

- A 0,171g (0,38 mmoles) de metil 3-{2-metil-3-[(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-  
35 6-il)carbonil]indolizin-1-il}benzoato en 4ml de metanol se añaden 0,45ml (0,45 mmoles)

de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N a temperatura ambiente. El medio de reacción se calienta 10 horas a reflujo y se hidroliza con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se lava con agua y se seca bajo presión reducida una noche a 50 °C. A 0,056g del sólido obtenido en 4ml de metanol se añaden 0,12ml (0,12 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita una hora y se añade diisopropiléter. El precipitado obtenido se filtra, se lava con diisopropiléter y se seca bajo presión reducida a 50 °C una noche.

10 Se obtienen 58 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 344°C

MH+ : 438

<sup>1</sup>H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1,83 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 7,04 (t, J=6,70Hz, 1H), 7,25-7,44 (m, 3H), 7,55 (d, J=8,04Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,71Hz, 1H), 7,85 (d, J=6,70Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,04Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,59 (d, J=6,70Hz, 1H), 12,53 (s, 1H)

**Ejemplo 10:** (compuesto n°48)

**6-[[1(2-metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil]-3-propilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**

**Metil 2-amino-5-[[1(1-hidroxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato**

A 0,8g (1,93 mmoles) de metil 2-amino-5-[[1-(benciloxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil]benzoato en 30ml de DMF se añaden a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte 0,365mg (5,79 mmoles) de formiato de amonio y 0,102g (0,1 mmoles) de paladio sobre carbón (10%). El medio de reacción se agita 3 horas a temperatura ambiente y se filtra. El paladio se lava 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.

Se obtiene un aceite verde.

30 MH+ : 325

**Metil 2-amino-5-[[1-(2-metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil]benzoato**

A 0,313g ( 0,97 mmoles) de metil 2-amino-5-[[1hidroxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil]benzoato en 10ml de DMF se añaden 0,161g (1,16 mmoles) de 1-bromo-2-metoxietano, 0,359mg (1,16 mmoles) de carbonato de cesio bajo atmósfera inerte a

temperatura ambiente. El medio de reacción se agita 24 horas a temperatura ambiente, se hidroliza con agua y se acidifica con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra 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 (95/5). Se obtienen 150 mg de un aceite amarillo.

MH+ : 383

10      **Metil 5-[[1-(2-metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil]-2-  
[(propilcarbamoil)amino]benzoato**

A 0,2g (0,52 mmoles) de metil 2-amino-5-[[1-(2-metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil]benzoato en 5ml de dioxano se añaden bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente 0,108g (0,37 mmoles) de trifosgeno diluidos en 1ml de dioxano. El medio de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente y se añaden 0,22 ml (1,57 mmoles) de trietilamina y 0,09ml (1,05 mmoles) de n-propilamina. Después de agitar 18 horas, el medio de reacción se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio, se filtra 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 (95/5). Se obtienen 170 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 125 °C

MH+ : 468

25      **6-[[1(2-metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil]-3-propilquinazolina-2,4(1H,3H)-  
diona**

A 0,17g (0,36 mmoles) de metil 5-[[1-(2-metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil]-2-[(propilcarbamoil)amino]benzoato en 5ml de metanol, se añaden a temperatura ambiente 0,44 ml (0,44 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N. El medio de reacción se calienta a reflujo 7 horas.

El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca bajo presión reducida a 50 °C una noche.

Se obtienen 79 mg de un sólido amarillo.

35      Punto de fusión: 215°C

MH<sup>+</sup> : 436

<sup>1</sup>H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

0,89 (t, J=7,17Hz, 3H), 1,55-1,67 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,56-3,61 (m, 2H),  
3,83-3,90 (m, 2H), 4,05-4,10 (m, 2H), 6,95 (t, J=7,17Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,27 (d,  
5 J=8,44Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,86Hz, 1H), 7,87 (d, J=8,44Hz, 1H), 8,10 (d, J=2,11Hz, 1H),  
9,51 (d, J=7,17Hz, 1H), 1,7 (s, 1H)

**Ejemplo 11:** (compuesto n°62)

**Sal de sodio del ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-**  
10 **dihidroquinolina-3-carboxílico**

**(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)(4-nitrofenil)metanona**

A 1,7g (10,77 mmoles) de 1-metoxi-2-metilindolizina en 15ml de dicloroetano se añaden  
1,8ml (12,92 mmoles) de trietilamina a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte y  
15 gota a gota 2,2g (11,85 mmoles) del cloruro del ácido 4-nitrobenzoico. El medio de  
reacción se agita 30 minutos a temperatura ambiente, se hidroliza con una disolución  
acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La  
fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca  
sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se lava  
20 con éter dietílico. Se obtienen 3 g de un sólido naranja.

MH<sup>+</sup> :311

Punto de Fusión: 151°C

**(4-aminofenil)(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il) metanona**

25 A 2,97g (9,57 mmoles) de (1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)(4-nitrofenil)metanona en 120ml  
de una mezcla 2/1 de agua y de etanol se añaden 1,93g (34,46 mmoles) de hierro y  
8,21 ml (143,57 mmoles) de ácido acético glacial. El medio de reacción se calienta a 80  
°C durante 3 horas. El medio de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase  
orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio,  
30 con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio  
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 (90/10). Se  
obtienen 2,58 g de un sólido amarillo.

MH<sup>+</sup> :281

**Etil 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato**

A 0,4g (1,43mmoles) de (4-aminofenil)(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il) metanona en 6ml de tolueno, se añaden 0,36ml de dietil etoximetileno malonato, bajo atmósfera inerte a  
 5 temperatura ambiente. El medio de reacción se calienta a 110°C durante 1h45 y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se disuelve en 8,2ml de difenil éter y se calienta a 230°C durante 1h20. Después de añadir diisopropiléter y pentano a temperatura ambiente, el precipitado formado se filtra y se lava con pentano. El resto  
 10 obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano, metanol (90/10). Se obtienen 142 mg de un polvo amarillo.

Punto de Fusión: 271°C

MH+ :405

**Etil 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato**

A 10g (23,24 mmoles) de etil 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato en 100ml de DMF se añaden a temperatura ambiente, bajo atmósfera inerte 3,8g (27,89 mmoles) de carbonato de potasio y 1,74ml (27,89 mmoles) de yoduro de metilo. El medio de reacción se calienta a 90 °C durante 1h30. El  
 20 medio de reacción se filtra sobre talco, se diluye con diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio 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 (90/10). Se obtienen 9,1 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 258°C

25 MH+ : 419

**Sal de sodio del ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico**

A 0,348g (0,83 mmoles) de etil 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato en 4ml de una mezcla t-butanol, agua (1/1) se añaden a temperatura ambiente 0,34ml (0,34 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N. El medio de reacción se calienta a reflujo 2 horas.

El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N. El precipitado obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo  
 35 con una mezcla diclorometano, metanol (95/5).

A 0,231g del sólido obtenido en 4ml de metanol se añaden 0,56ml (0,56 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N. El medio de reacción se agita una hora y se añade dietiléter. El precipitado obtenido se filtra, se lava con dietiléter y se seca bajo presión reducida a 50 °C una noche. Se obtienen 265 mg de un sólido amarillo.

5 Punto de fusión: 258°C

MH+ : 391

<sup>1</sup>H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1,75 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,96 (t, J=6,43Hz, 1H), 7,22 (t, J=6,89, 1H), 7,66 (d, J=8,72Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,27Hz, 1H), 7,96 (d, J=8,27Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,69 (s,  
10 1H), 9,57 (d, J=7,35Hz, 1H)

**Ejemplo 12:** (compuesto n°73)

**Sal de sodio del ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico**

15

**6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-prop-2-en-1-il-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona**

A 1g (2,85 mmoles) de 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona en 15ml de DMF se añaden 0,5ml (5,71 mmoles) de bromuro  
20 de alilo y 0,19g (4,28 mmoles) de hidruro de sodio al 60% bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita 2 horas a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Después de añadir hielo al resto, el precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca bajo presión reducida a 50 °C una noche. Se obtienen 0,773 g de un sólido amarillo.

25 MH+ : 391

**Etil 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1-prop-2-en-1-il-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato**

A 0,66g (1,52 mmoles) de 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-prop-2-en-1-il-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona en 30ml de DMF se añaden 0,49ml (3,80 mmoles)  
30 de acetoacetato de etilo diluidos en 20ml de DMF anhidro bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente una noche y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se  
35 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 0,441 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 101°C

MH<sup>+</sup> : 459

5

**Etil 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato**

A 0,307 (0,67moles) de etil 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1-prop-2-en-1-il-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato en 12ml de una mezcla DMFt-  
 10 butanol, agua (1/1) se añaden a temperatura ambiente 6,7mg (0,02 mmoles) de dicloro(2,6,10-dodecatrieno)-1,12-diil rutenio (IV) bajo atmósfera inerte. El medio de reacción se calienta 30 minutos a 120 °C con microondas y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida.  
 15 El precipitado obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano, metanol (95/5). Se obtienen 94 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 257°C

MH<sup>+</sup> : 419

20

**Sal de sodio del ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico**

A 0,066g (0,16 mmoles) de etil 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato en 4ml de etanol se añaden a temperatura  
 25 ambiente 0,32ml (0,32 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N. El medio de reacción se calienta a reflujo 2 horas.

El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N. El precipitado obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano, metanol (95/5).

30 A 0,019g del sólido obtenido en 2ml de metanol se añaden 0,04ml (0,04 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N. El medio de reacción se agita una hora y se añade dietiléter. El precipitado obtenido se filtra, se lava con dietiléter y se seca bajo presión reducida a 50 °C una noche. Se obtienen 16 mg de un sólido amarillo.

MH<sup>+</sup> : 391

35 <sup>1</sup>H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1,79 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,91 (t, J=6,28Hz, 1H), 7,17 (t, J=7,70Hz, 1H), 7,61-7,77 (m, 3H), 8,31 (s, 1H), 9,50 (d, J=6,56Hz, 1H)

**Ejemplo 13** (compuesto n°96)

5 **6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida**

**Ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico**

10 A 3g (7,42 mmoles) de etil 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato en 36ml de una mezcla t-butanol, agua (1/1) se añaden a temperatura ambiente 3,07ml (37,09 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N. El medio de reacción se calienta a reflujo 2 horas.

El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N. El  
15 precipitado obtenido se lava con acetato de etilo, con metanol, con agua y se seca bajo presión reducida una noche a 50 °C. Se obtienen 1,8 g de un sólido amarillo verde.

Al mismo tiempo, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto  
20 obtenido se lava con éter y se seca bajo presión reducida una noche a 50 °C. Se obtienen 0,85 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 289°C

MH<sup>+</sup> : 377

25 **6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida**

A 1g (2,66 mmoles) del ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il) carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico en 23ml de DMF anhidro, se añaden 0,36g (5,31 mmoles) del hidrocloreuro de la metil amina, 1,3g (3,99 mmoles) de TOTU y 1,37g (10,63 mmoles) de DIEA. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera  
30 de nitrógeno durante 8h. Se añaden al medio de reacción 0,36g (5,33 mmoles) del hidrocloreuro de la metil amina. Después de 18h a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza con una disolución 1N de HCl y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por  
35 cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano,

metanol (90/10). Se obtienen 0,06 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 324°C

MH+= 390

<sup>1</sup>H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

- 5 1,75 (s, 3 H) 2,86 (d, J=4,8 Hz, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 6,99 (td, J=6,9, 1,3 Hz, 1 H) 7,25 (ddd, J=8,8, 6,8, 0,9 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 9,61 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 9,70 - 9,82 (m, 1 H) 12,88 (br. s., 1 H)

10

**Ejemplo 14** (compuesto n°105)

**N,1-dimetil-6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida**

**(2-metilindolizin-3-il)(4-nitrofenil)metanona**

- 15 A 3,56g (27,14 mmoles) de 2-metilindolizina en 15ml de dicloroetano se añaden 4,54ml (32,52 mmoles) de trietilamina a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte y gota a gota 5,53g (29,85 mmoles) del cloruro del ácido 4-nitrobenzoico. El medio de reacción se agita 18h a temperatura ambiente, se hidroliza con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se
- 20 lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se lava con éter dietílico. Se obtienen 5,69 g de un sólido amarillo.

MH+ :281

Punto de fusión: 149°C

25

**(4-aminofenil)(2-metilindolizin-3-il) metanona**

- A 6,74g (24,05 mmoles) de (2-metilindolizin-3-il)(4-nitrofenil)metanona en 120ml de una mezcla 2/1 de agua y de etanol se añaden 5,66g (86,57 mmoles) de Cinc y 20,63 ml (360,71 mmoles) de ácido acético glacial. El medio de reacción se calienta a 80 °C
- 30 durante 4 horas. Se añaden 0,57g (8,7 mmoles) de Cinc y 2,06ml de ácido acético glacial. El reflujo se mantiene 1 hora. A temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra. El resto obtenido se lava con acetato de etilo y con metil THF. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se
- 35 concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en

columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano, metanol (90/10). Se obtienen 4,9 g de un sólido amarillo.

MH<sup>+</sup> :251

Punto de fusión: 186°C

5

**Etil 6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato**

A 1,83g (6,8mmoles) de (4-aminofenil)(2-metilindolizin-3-il) metanona en 23ml de tolueno, se añaden 1,69ml de dietil etoximetileno malonato, bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. El medio de reacción se calienta a 110°C durante 1h45 y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se disuelve en 45ml de difenil éter y se calienta a 230°C durante 30 minutos. Después de añadir diisopropiléter a temperatura ambiente, el precipitado formado se filtra, se lava con diisopropiléter, con metanol y con diclorometano y se seca bajo presión reducida a 50°C una noche. Se obtienen 1,2 g de un polvo amarillo.

15 MH<sup>+</sup> :375

Punto de fusión: 287°C

**Etil 6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato**

20 A 3,73g (9,27 mmoles) de etil 6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato en 100ml de DMF se añaden a temperatura ambiente, bajo atmósfera inerte 1,53g (11,12 mmoles) de carbonato de potasio y 0,69ml (11,12 mmoles) de yoduro de metilo. El medio de reacción se calienta a 90°C durante 2h. Se añaden 0,384g (2,78mmoles) de carbonato de potasio y 0,173ml (2,78 mmoles) de yoduro de metilo y el calentamiento se continúa 40 minutos. El medio de reacción se hidroliza con agua y se extrae con acetato de etilo y con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio 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 (90/10). Se obtienen 3,15 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 232°C

MH<sup>+</sup> : 389

35 **Ácido 6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico**

A 0,5g (1,29 mmoles) de etil 6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato en 9ml de una mezcla t-butanol, agua (1/1) se añaden a temperatura ambiente 0,27ml (3,22 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N. El medio de reacción se calienta a reflujo 1 hora, se acidifica con una  
 5 disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N a temperatura ambiente y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se lava con éter y se seca bajo presión reducida a 50 °C. Se obtienen 448 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 308°C

10 MH+ : 361

**N,1-dimetil-6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida**

A 0,44g (1,22 mmoles) del ácido 6-[(2-metilindolizin-3-il) carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-  
 15 dihidroquinolina-3-carboxílico en 7ml de DMF anhidro, se añaden 0,16g (2,44 mmoles) del hidrocloreto de la metil amina, 0,6g (1,59 mmoles) de HBTU y 0,74ml (4,27 mmoles) de DIEA. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 5h30. Se añaden al medio de reacción 0,16g (2,44 mmoles) del hidrocloreto de la metil amina, 602mg (1,29 mmoles) de HBTU y 0,74ml (4,27 mmoles)  
 20 de DIEA. Después de 48h a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una  
 25 mezcla diclorometano, metanol (90/10). Se obtienen 0,273 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 328°C

MH+= 374

<sup>1</sup>H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1,85 (s, 3 H) 2,86 (d, J=4,8 Hz, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 6,53 (s, 1 H) 7,01 (td, J=6,9, 1,3 Hz, 1  
 30 H) 7,24 - 7,33 (m, 1 H) 7,67 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J=8,7, 2,1 Hz, 1 H) 8,48 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 9,61 (d, J=7,0 Hz, 1 H) 9,67 - 9,76 (m, 1 H)

**Ejemplo 15** (compuesto n°106)

**Hidrocloreuro de N,1-dimetil-6-[[2-metil-1-(piridin-4-il)indolizin-3-il]carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida**

**6-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-N,1-dimetil-4-oxo-1,4-**

**5 dihidroquinolina-3-carboxamida**

A 0,188g (0,5 mmoles) de N,1-dimetil-6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida en 6ml de diclorometano, se añaden 0,108mg (0,6 mmoles) de N-bromosuccinimida a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 3h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio 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 (90/10). Se obtienen 0,217 g de un sólido amarillo.

15 MH+= 453

**Hidrocloreuro de N,1-dimetil-6-[[2-metil-1-(piridin-4-il)indolizin-3-il]carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida**

A 0,108g (0,24 mmoles) de 6-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-N,1-dimetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida en 2,5ml de DMF se añaden bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente 0,061g (0,29 mmoles) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 0,178g (0,72 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado, 0,0055g (0,004 mmoles) de tetraquis de trifeníl fosfina paladio. El medio de reacción se calienta 15 minutos a 150°C con microondas. El medio de reacción se filtra sobre talco. El resto obtenido se lava con diclorometano y con metanol. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano, metanol (90/10). Se obtienen 53 mg de un sólido amarillo.

Este sólido se recoge en 2ml de metanol. Se añaden 0,16ml (0,16 mmoles) de una disolución 1N de HCl a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar 5 minutos se añade éter. El precipitado obtenido se filtra, se lava con éter y se seca bajo presión reducida a 50 °C una noche. Se obtienen 55 mg de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 228°C

MH+= 451

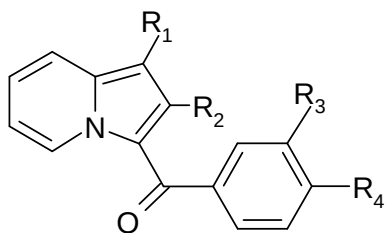
35 <sup>1</sup>H-RMN (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1,99 (s, 3 H) 2,87 (d,  $J=4,7$  Hz, 3 H) 4,09 (s, 3 H) 7,20 (t,  $J=6,5$  Hz, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 1 H) 7,93 (d,  $J=9,0$  Hz, 1 H) 7,99 (d,  $J=8,9$  Hz, 1 H) 8,02 (d,  $J=5,6$  Hz, 2 H) 8,19 (dd,  $J=8,8$ , 2,0 Hz, 1 H) 8,65 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H) 8,83 (d,  $J=6,5$  Hz, 2 H) 8,94 (s, 1 H) 9,46 (d,  $J=7,0$  Hz, 1 H) 9,65 - 9,74 (m, 1 H)

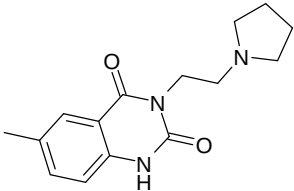
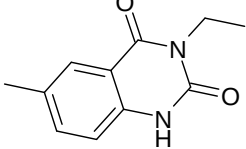
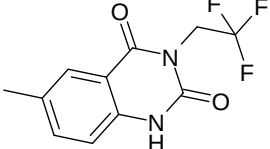
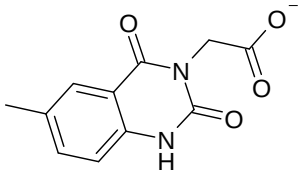
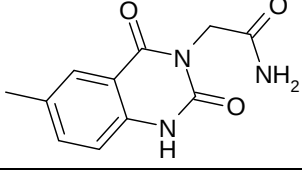
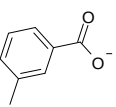
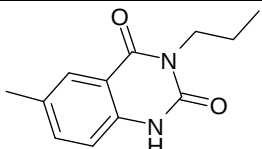
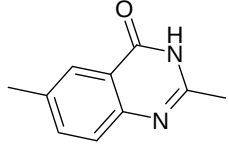
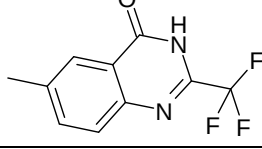
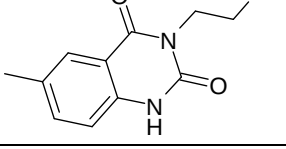
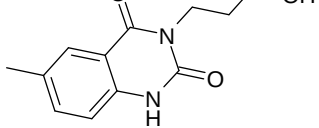
5

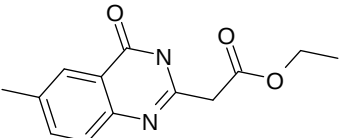
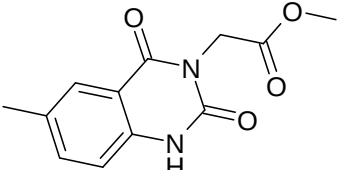
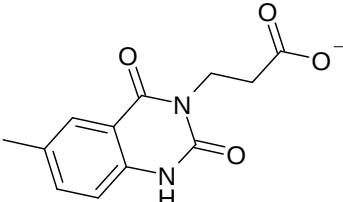
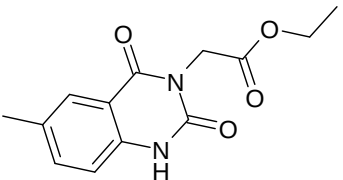
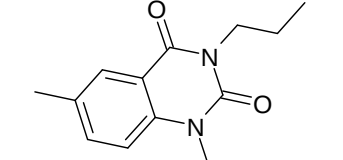
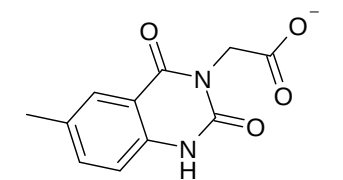
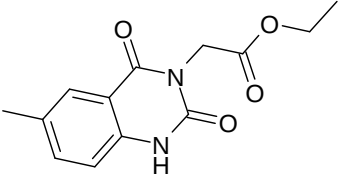
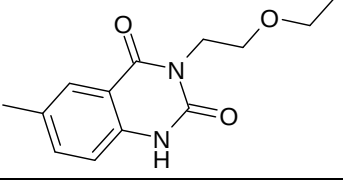
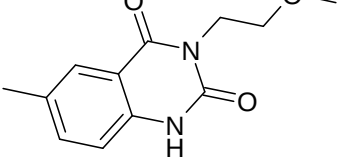
La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención. En esta tabla:

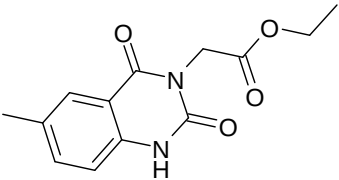
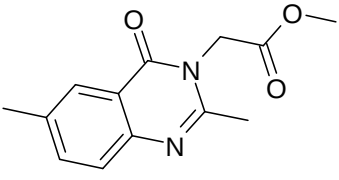
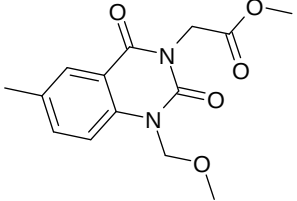
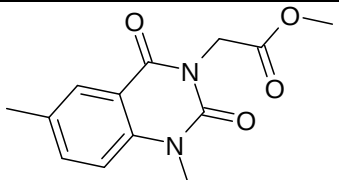
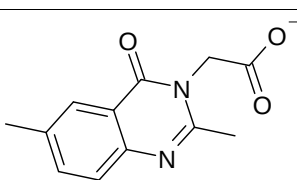
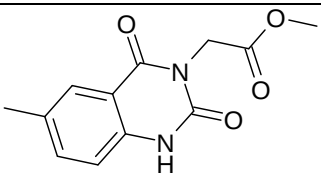
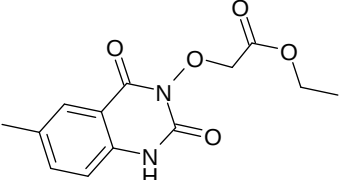
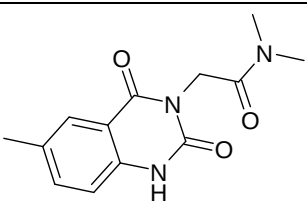
- Me y Et representan respectivamente los grupos metilo y etilo;
  - el trazo ondulado representa el enlace de unión al resto de la molécula;
- 10 - PF representa el punto de fusión del compuesto, expresado en grados Celsius ;
- $M+H^+$  representa la masa del compuesto, obtenida por LC-MS (Cromatografía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

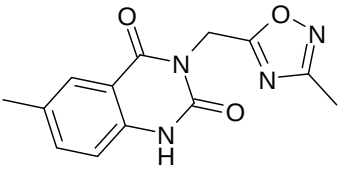
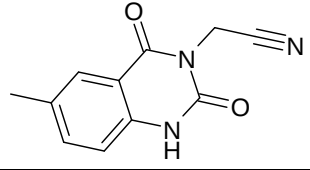
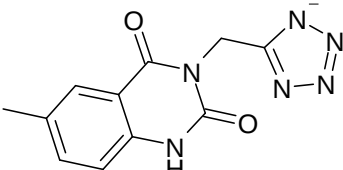
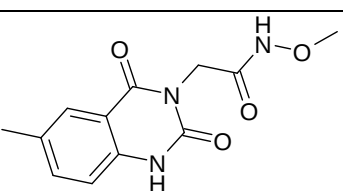
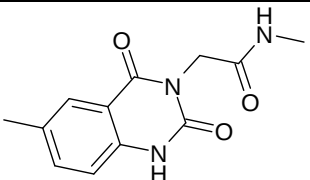
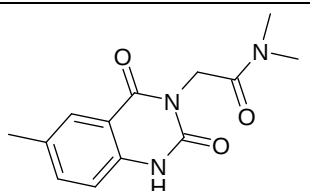
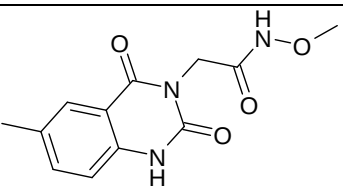
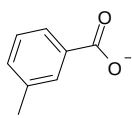
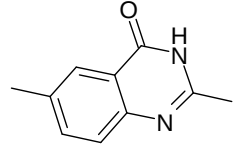
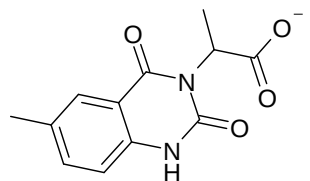
**Tabla**

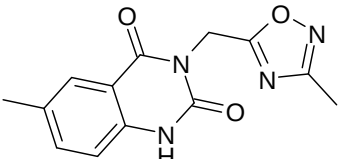
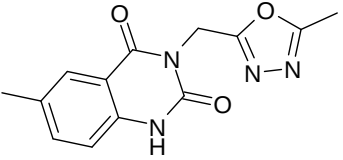
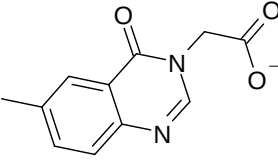
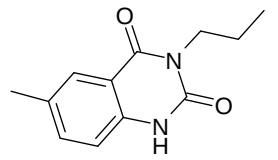
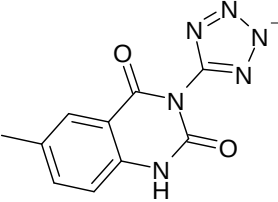
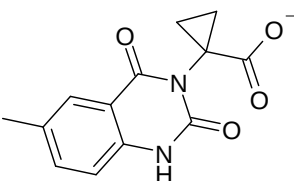
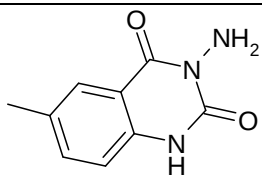
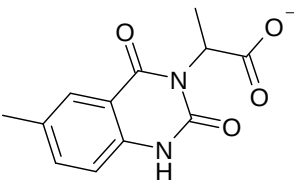
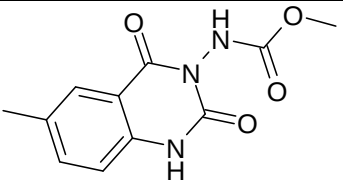
| N° | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> |  | Sal | PF (°C) | M+H <sup>+</sup> |
|----|----------------|----------------|--|-----|---------|------------------|
| 1  | -OMe           | Me             |  | /   | 292     | 392              |
| 2  | -OMe           | Me             |  | /   | 343     | 350              |
| 3  | -OMe           | Me             |  | /   | 285     | 334              |
| 4  | -OMe           | Me             |  | /   | 298     | 364              |
| 5  | -OMe           | Me             |  | /   | 277     | 392              |
| 6  | -OMe           | Me             |  | HCl | 268     | 461              |
| 7  | -OMe           | Me             |  | /   | 260     | 421              |

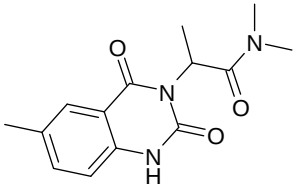
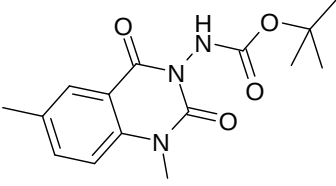
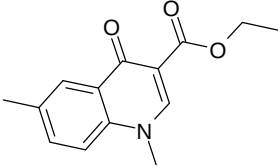
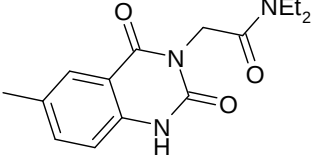
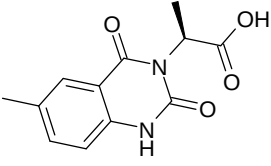
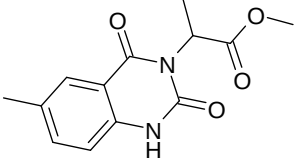
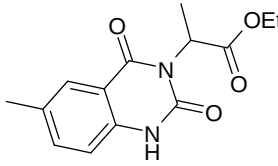
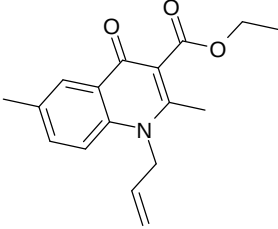
|    |                                                                                     |    |                                                                                     |     |     |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 8  | -OMe                                                                                | Me |    | HCl | 255 | 447 |
| 9  | -OMe                                                                                | Me |    | /   | 317 | 378 |
| 10 | -OMe                                                                                | Me |    | /   | 345 | 432 |
| 11 | -OMe                                                                                | Me |    | Na  | 351 | 408 |
| 13 | -OMe                                                                                | Me |   | /   | 313 | 407 |
| 14 |  | Me |  | Na  | 361 | 482 |
| 15 | -OMe                                                                                | Me |  | /   | 287 | 348 |
| 16 | -OMe                                                                                | Me |  | /   | 291 | 402 |
| 17 | -OMe                                                                                | Me |  | /   | 294 | 394 |
| 18 | -OMe                                                                                | Me |  | /   | 292 | 408 |

|    |        |        |                                                                                     |    |     |     |
|----|--------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----|
| 19 | -OMe   | Me     |    | /  | 211 | 420 |
| 20 | -OMe   | Me     |    | /  | 254 | 422 |
| 21 | -OMe   | Me     |    | Na | 333 | 422 |
| 22 | fenilo | Me     |    | /  | 246 | 482 |
| 23 | -OMe   | Me     |   | /  | 147 | 406 |
| 24 | -OMe   | fenilo |  | Na | 337 | 470 |
| 25 | -OMe   | fenilo |  | /  | 220 | 498 |
| 26 | -OMe   | Me     |  | /  | 213 | 422 |
| 27 | -OMe   | Me     |  | /  | 266 | 408 |

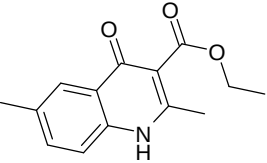
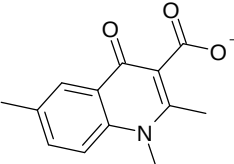
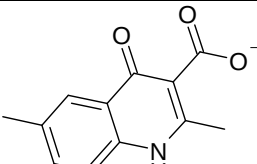
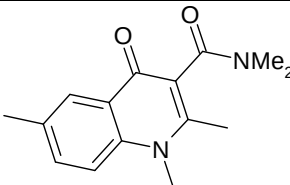
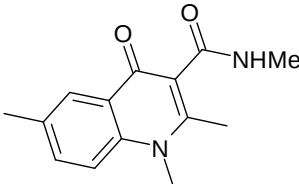
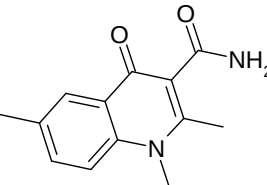
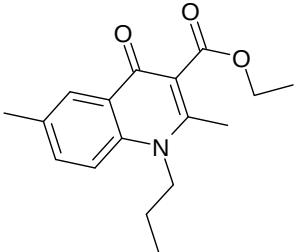
|    |      |        |                                                                                     |    |     |     |
|----|------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----|
| 28 | -OMe | Me     |    | /  | 230 | 436 |
| 29 | -OMe | Me     |    | /  | 191 | 420 |
| 30 | -OMe | Me     |    | /  | 149 | 466 |
| 31 | -OMe | Me     |   | /  | 176 | 436 |
| 32 | -OMe | Me     |  | Na | 344 | 406 |
| 33 | -OMe | fenilo |  | /  | 250 | 484 |
| 34 | -OMe | Me     |  | /  | 230 | 452 |
| 35 | -OMe | Me     |  | /  | 290 | 435 |

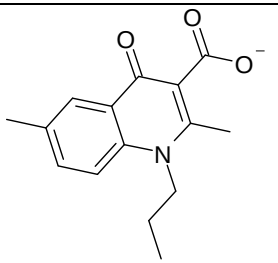
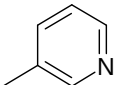
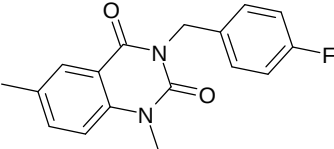
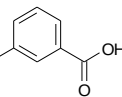
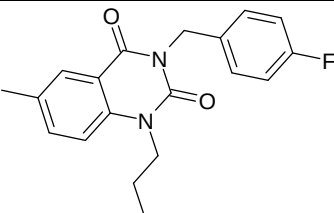
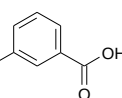
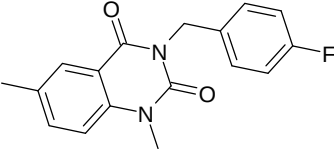
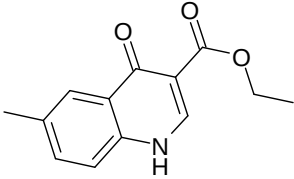
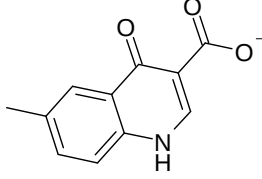
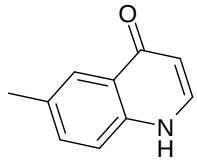
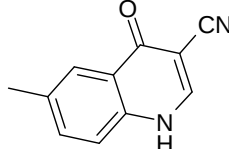
|    |                                                                                     |        |                                                                                     |    |     |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----|
| 36 | -OMe                                                                                | Me     |    | /  | 176 | 446 |
| 37 | -OMe                                                                                | Me     |    | /  | 145 | 389 |
| 38 | -OMe                                                                                | Me     |    | Na | 339 | 432 |
| 39 | -OMe                                                                                | Me     |    | /  | 297 | 437 |
| 40 | -OMe                                                                                | fenilo |   | /  | 353 | 483 |
| 41 | -OMe                                                                                | fenilo |  | /  | 313 | 497 |
| 42 | -OMe                                                                                | fenilo |  | /  | 274 | 499 |
| 43 |  | Me     |  | Na | 344 | 438 |
| 44 | -OMe                                                                                | fenilo |  | Na | 304 | 484 |

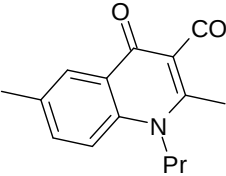
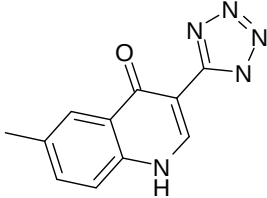
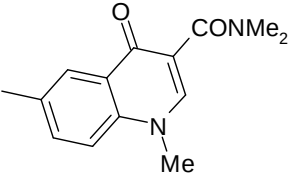
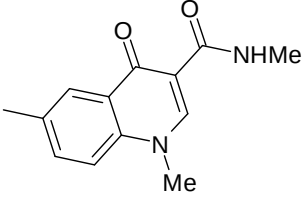
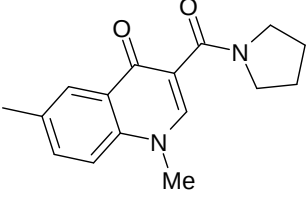
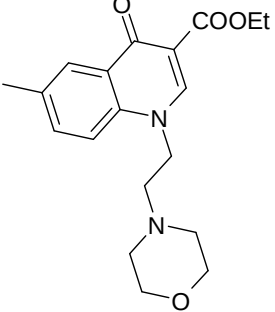
|    |                                          |        |                                                                                     |    |     |     |
|----|------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----|
| 45 | -OMe                                     | fenilo |    | /  | 228 | 508 |
| 46 | -OMe                                     | Me     |    | /  | 267 | 446 |
| 47 | -OMe                                     | Me     |    | Na | 310 | 392 |
| 48 | $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$ | Me     |    | /  | 215 | 436 |
| 49 | -OMe                                     | Me     |   | Na | /   | 418 |
| 50 | -OMe                                     | fenilo |  | Na | 321 | 496 |
| 51 | -OMe                                     | Me     |  | /  | 220 | 365 |
| 52 | -OMe                                     | Me     |  | Na | 283 | 422 |
| 53 | -OMe                                     | Me     |  | /  | 266 | 423 |

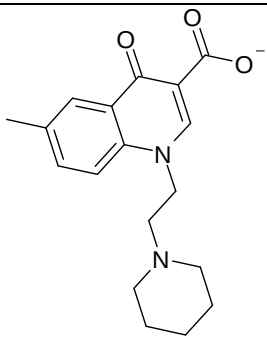
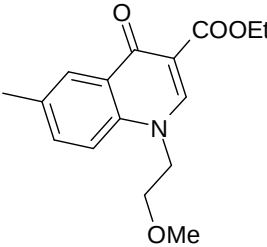
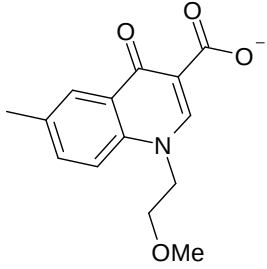
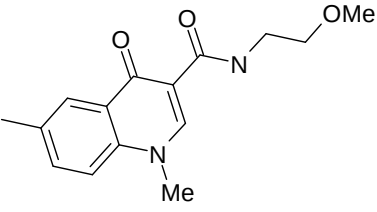
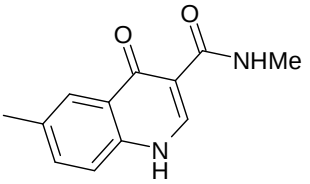
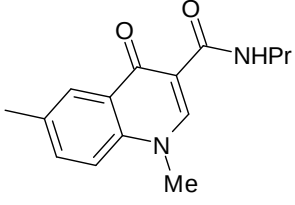
|    |      |        |                                                                                                |   |     |     |
|----|------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----|-----|
| 54 | -OMe | Me     |               | / | 268 | 449 |
| 55 | -OMe | Me     |               | / | 226 | 479 |
| 56 | -OMe | Me     |               | / | 262 | 419 |
| 57 | -OMe | fenilo |               | / | 236 | 525 |
| 58 | -OMe | fenilo | <br>(quiral) | / | 249 | 484 |
| 59 | -OMe | Me     |             | / | 249 | 436 |
| 60 | -OMe | fenilo |             | / | /   | 512 |
| 61 | -OMe | Me     |             | / | 101 | 459 |

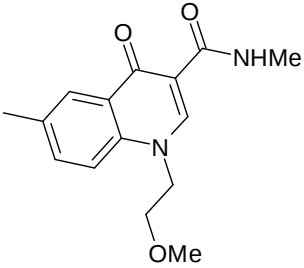
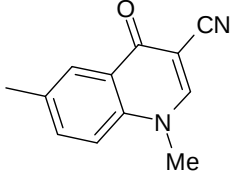
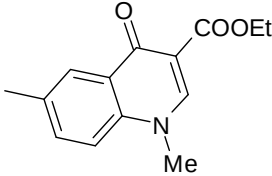
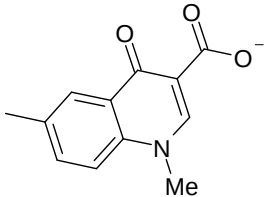
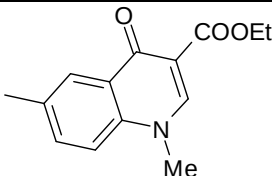
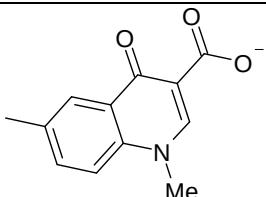
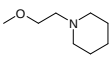
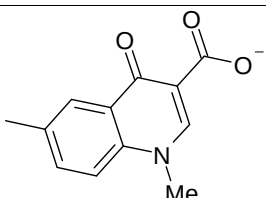
|    |      |        |  |    |     |     |
|----|------|--------|--|----|-----|-----|
| 62 | -OMe | Me     |  | Na | 258 | 391 |
| 63 | -OMe | Me     |  | /  | 150 | 450 |
| 64 | -OMe | fenilo |  | /  | 265 | 511 |
| 65 | -OMe | fenilo |  | /  | 225 | 511 |
| 66 | -OMe | fenilo |  | /  | 307 | 511 |
| 67 | -OMe | fenilo |  | /  | 324 | 539 |
| 68 | -OMe | Me     |  | /  | 276 | 449 |
| 69 | -OMe | Me     |  | /  | 290 | 461 |
| 70 | -OMe | Me     |  | /  | /   | 433 |

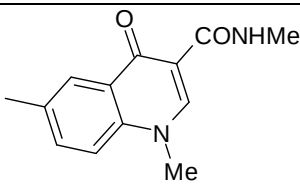
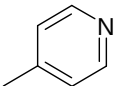
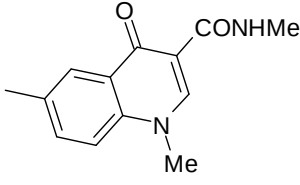
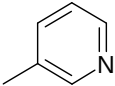
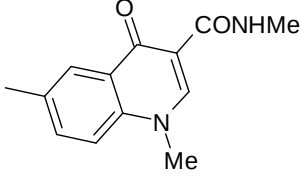
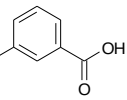
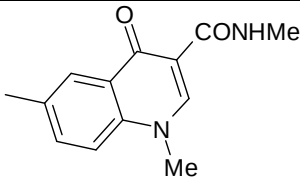
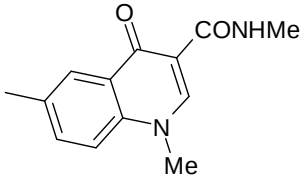
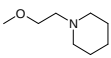
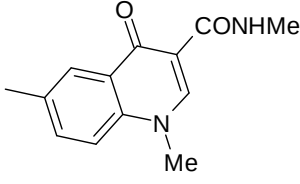
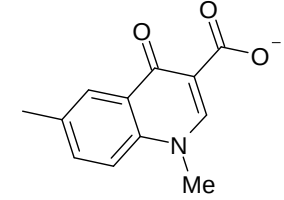
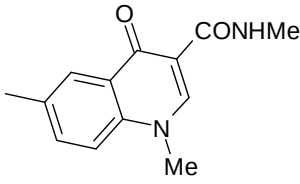
|    |      |    |                                                                                     |    |     |     |
|----|------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----|
| 71 | -OMe | Me |    | /  | 257 | 419 |
| 72 | -OMe | Me |    | Na | 254 | 405 |
| 73 | -OMe | Me |    | Na | /   | 391 |
| 74 | -OMe | Me |    | /  | 268 | 432 |
| 75 | -OMe | Me |   | /  | 258 | 418 |
| 76 | -OMe | Me |  | /  | 313 | 404 |
| 77 | -OMe | Me |  | /  | 91  | 461 |

|    |                                                                                    |    |                                                                                     |     |     |     |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 78 | -OMe                                                                               | Me |    | Na  | 267 | 433 |
| 79 |   | Me |    | HCl | 264 | 519 |
| 80 |   | Me |    | Na  | 246 | 590 |
| 81 |  | Me |   | Na  | 267 | 562 |
| 82 | OMe                                                                                | Me |  | /   | 271 | 405 |
| 83 | OMe                                                                                | Me |  | Na  | 270 | 377 |
| 84 | OMe                                                                                | Me |  | /   | /   | 333 |
| 85 | OMe                                                                                | Me |  | /   | 325 | 358 |

|    |     |    |                                                                                     |    |     |     |
|----|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----|
| 86 | OMe | Me |    | /  | 224 | 432 |
| 87 | OMe | Me |    | Na | 336 | 401 |
| 88 | OMe | Me |    | /  | 298 | 418 |
| 89 | OMe | Me |   | /  | 294 | 404 |
| 90 | OMe | Me |  | /  | 207 | 444 |
| 91 | OMe | Me |  | /  | 144 | 518 |

|    |     |    |                                                                                     |    |     |     |
|----|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----|
| 92 | OMe | Me |    | /  | 216 | 488 |
| 93 | OMe | Me |    | /  | 163 | 463 |
| 94 | OMe | Me |   | Na | 289 | 435 |
| 95 | OMe | Me |  | /  | 208 | 448 |
| 96 | OMe | Me |  | /  | 324 | 390 |
| 97 | OMe | Me |  | /  | 220 | 432 |

|     |                                                                                     |    |                                                                                     |    |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----|
| 98  | OMe                                                                                 | Me |    | /  | 239 | 448 |
| 99  | OMe                                                                                 | Me |    | /  | 304 | 372 |
| 100 | OMe                                                                                 | Ph |    | /  | /   | 481 |
| 101 | OMe                                                                                 | Ph |   | Na | 240 | 453 |
| 102 | H                                                                                   | Me |  | /  | 232 | 389 |
| 103 | $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$                                             | Me |  | Na | /   | 435 |
| 104 |  | Me |  | /  | 163 | 488 |

|     |                                                                                     |    |                                                                                     |     |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 105 | H                                                                                   | Me |    | /   | 328 | 374 |
| 106 |    | Me |    | HCl | 228 | 451 |
| 107 |    | Me |    | HCl | 324 | 451 |
| 108 |    | Me |   | Na  | 311 | 494 |
| 109 | $\text{O}-(\text{CH}_2)_2^-$<br>$\text{OCH}_3$                                      | Me |  | /   | /   | 448 |
| 110 |  | Me |  | HCl | /   | 501 |
| 111 | Ph                                                                                  | Me |  | Na  |     | 521 |
| 112 | Ph                                                                                  | Me |  | /   |     | 450 |

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

**Ejemplo 16: 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.

Para hacer esto, se depositan matrices compuestas por matrigel (growth factor  
10 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 cultresides: 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 matrigel, 1 mg/ml final de colágeno,  
15 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) de medio EBM (Clonetics C3121) + 2 % FBS + hEGF  
20 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 CO<sub>2</sub>. 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 longitud total de los pseudotúbulos en cada pocillo. La media de la longitud  
25 total de la red de microcapilares se calcula en µm para cada condición correspondiente a la media sobre 6 replicados.

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  
30 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 antagonistas N°87, 88,

89 y 90 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.

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).

| N° de compuesto | Porcentaje de inhibición de la angiogénesis (%) |      |
|-----------------|-------------------------------------------------|------|
|                 | 3nM                                             | 30nM |
| 87              | 41                                              | 33   |
| 88              | 39                                              | 33   |
| 89              | 39                                              | 46   |
| 90              | 26                                              | 46   |
| 96              | 123                                             | 129  |
| 105             | 25                                              | 105  |

**Ejemplo 17: Proliferación *in vitro* de células HUVEC inducida por FGF-2**

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.

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 CO<sub>2</sub>. A 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 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.

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

Los compuestos N°66 y N°69 inhiben la proliferación celular inducida por FGF-2 porque, en su presencia, se observa una reducción de la proliferación superior o igual a 20% para las 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).

| N° de compuesto | Porcentaje de inhibición de la proliferación (%) |       |
|-----------------|--------------------------------------------------|-------|
|                 | 30nM                                             | 300nM |
| 69              | 26                                               | 49    |
| 66              | 17                                               | 45    |
| 96              | 123                                              | 129   |
| 105             | 14                                               | 123   |

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  
15 proliferación *in vitro* de células HUVEC inducidas por FGF-2.

#### **Ejemplo 18: Modelo de angiogénesis inflamatoria en el ratón**

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

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  
25 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 sonda nasogástrica y reciben una inyección de 0,5 ml de adyuvante de Freund (Sigma) con 0,1 % de aceite de croton (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, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 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 "patrón 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 sonda nasogástrica. 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°76 y N°35 (ejemplo 1) a 10 ó 30mg/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° 76 ; 10 mg/kg.              | 19                                                              | 23                                                                 |
| Compuesto N° 62 (ejemplo 11) ; 10 mg/kg. | 38                                                              | 43                                                                 |
| Compuesto N° 35 (ejemplo 1) ; 30mg/kg    | 36                                                              | 36                                                                 |
| Compuesto N° 1 ; 30mg/kg                 | 24                                                              | 44                                                                 |
| Compuesto N° 11 ; 10 mg/kg.              | 23                                                              | 14                                                                 |
| Compuesto N° 20 ; 30mg/kg                | 28                                                              | 25                                                                 |
| Compuesto N° 15 (ejemplo 8) ; 30mg/kg    | 21                                                              | 21                                                                 |
| Compuesto N° 69 ; 30mg/kg                | 35                                                              | 11                                                                 |
| Compuesto N° 76 ; 10 mg/kg.              | 19                                                              | 23                                                                 |

#### **Ejemplo 19: 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 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 mayor (L) y la perpendicular respecto al centro (l) se miden en mm. El volumen en mm<sup>3</sup> 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 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.

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 37 % y una disminución del número de metástasis pulmonares hasta 38 %.

Parece, por lo tanto, que los compuestos de la fórmula (I) según la presente 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. 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 paracrina de estos dos factores sobre las células endoteliales se ha descrito ampliamente, estos 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, Thiery 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 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).

5

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 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).

10

15

Los melanomas cancerosos son tumores que inducen con una frecuencia importante metástasis y que son muy resistentes a los diferentes tratamientos de 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, 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 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).

20

25

30

35

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 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 disminución importante de la angiogénesis traduciéndose en una regresión considerable de gliomas en la rata. Así, un compuesto  
5 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.,  
10 2008).

Una angiogénesis activa se describe igualmente para los hepatocarcinomas o carcinoma hepatocelular (HCC). *In vivo*, la progresión tumoral de los HCC necesita un aporte importante de oxígeno y nutrientes. Los hepatocarcinomas son tumores típicamente  
15 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 inflamatorio. Están igualmente sobreexpresados en el marco de las hepatitis crónicas y de la cirrosis de hígado  
20 (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 antagonistas de la presente invención pueden ser, por lo tanto, un tratamiento de primera línea de los carcinomas hepatocelulares o  
25 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  
30 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  
35 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.

- 10 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
- 15 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
- 20 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 paracrinós estaba correlacionada con la progresión de algunas de estas patologías.
- 25 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 de b-FGF medidas en estas células están muy bien correlacionadas con el estado de avance clínico de la enfermedad y la
- 30 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 fludarabina u otros productos activos en esta patología (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*,
- 35 (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 los tratamientos por quimioterapias, radioterapias o también a los tratamientos anti-VEGF. Estas resistencias se basan en diferentes mecanismos celulares como la protección

5    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 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

10    (Karajannis et al., 2006), por la estimulación de la vía RAS/MAP-K, PI3-K y mTOR por el FGF-1 para determinados tumores mamaros resistentes a los tratamientos anti-estrógeno (Manuvakhova et al., 2006). La pareja 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

15    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 aparición de fenómenos de resistencia.

Además, la invasión tumoral, uno de los marcadores de la malignidad, consiste en la

20    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 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

25    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

30    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 a-FGF y de b-FGF. En este mismo modelo un anticuerpo neutralizante anti FGF2 inhibe la proliferación de las células musculares lisas vasculares y disminuye así la hipertrofia 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 inma *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 sobrecarga puede ser consecuencia de numerosos estados fisio patológicos 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 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 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 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, antiarrítmicos, 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 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 asociados a la diabetes (Tilton RG, Dixon RAF, Brock TA., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, (1997), vol. 84, p 6-1671). Así un compuesto, como los compuestos de fórmula I que posee 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.

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 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 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 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 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 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 (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 asociación con TGF- $\beta$  (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 paracrinicos 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.

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 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 el desarrollo de dichas enfermedades de la piel.

5

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 síndromes de Pfeiffer, 10 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 receptores se efectúa mediante una 15 dimerización del receptor en ausencia de ligando (Chen L., Adar R., Yang X. Monsonogo E.O., Li C., Hauschka P.V, Yagon A. y Deng C.X., (1999), *The Journ. Of Clin. Invest.*, vol. 104, nº 11, p 1517-1525). Así, los compuestos de la invención que 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 20 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. 25 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, nº16, p 10730-10735). Además, los FGF aparecen como reguladores clave de la 30 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 35 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

5 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

10 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

15 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

20 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-

25 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.

30 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.

35 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.

5 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).

10 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  
15 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, 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.

25

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 tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los  
30 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.  
35

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

|    |                                                                                                                                     |           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|    | Compuesto según la invención                                                                                                        | 50,0 mg   |
|    | Manitol                                                                                                                             | 223,75 mg |
| 5  | Croscaramelosa sódica                                                                                                               | 6,0 mg    |
|    | Almidón de maíz                                                                                                                     | 15,0 mg   |
|    | Hidroxipropil-metilcelulosa                                                                                                         | 2,25 mg   |
|    | Estearato de magnesio                                                                                                               | 3,0 mg    |
| 10 | 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 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 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-angiógena 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.

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 cardiaca, o de 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.

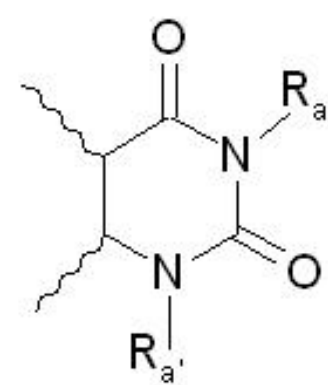
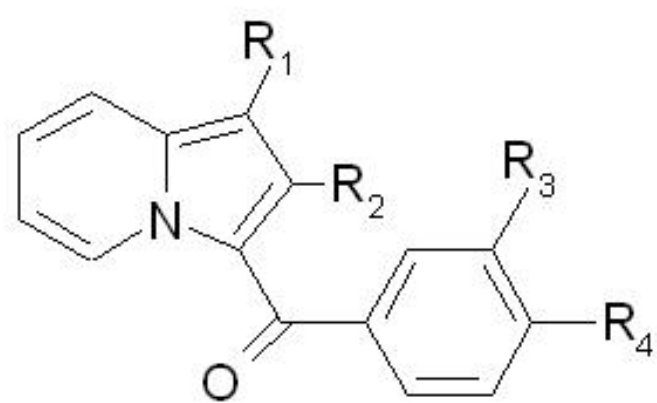
La presente invención tiene por objeto igualmente la utilización de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, en el tratamiento o la prevención de la osteoartritis, acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH) y TD (displasia Tanatofórica).

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

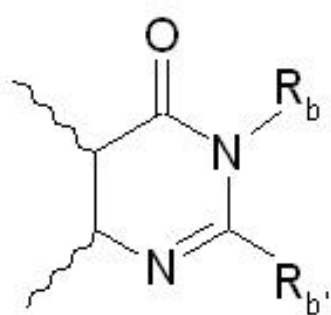
La presente invención tiene por objeto igualmente la utilización de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, en el tratamiento o la prevención de la degeneración macular, tal como la degeneración macular asociada a la edad (DMLA).

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 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.

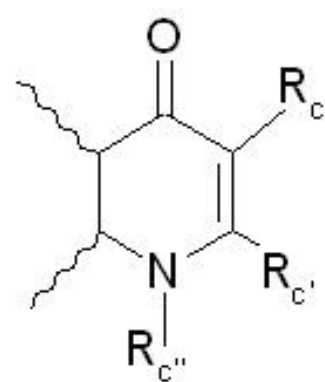
La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o hidratos 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<sup>e</sup> 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° *24506*

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**

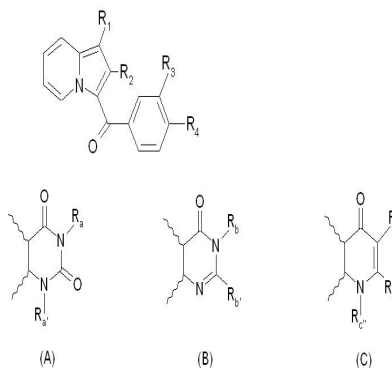
- |               |                         |
|---------------|-------------------------|
| 5. - En Paris | 6.- El 12 de Abril 2012 |
|---------------|-------------------------|

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                                                                                                                                             | <b>Título de la Invención</b> (200 caracteres o espacios máximos) |                                                                                |                                           |
| DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA                                                       |                                                                   |                                                                                |                                           |
| 2                                                                                                                                             | <b>Datos del Solicitante / Titular</b>                            |                                                                                |                                           |
| <b>Nombre:</b>                                                                                                                                |                                                                   | SANOFI                                                                         | <b>Dirección Electrónica:</b>             |
|                                                                                                                                               |                                                                   |                                                                                | clientes@cavelier.com                     |
| <b>Dirección:</b>                                                                                                                             |                                                                   | 54 rue La Boétie,                                                              | <b>Nacionalidad/País de constitución:</b> |
|                                                                                                                                               |                                                                   |                                                                                | FRANCIA - PARIS - PARIS                   |
| <b>Identificación:</b>                                                                                                                        |                                                                   |                                                                                |                                           |
| <input type="checkbox"/> CEDULA DE CIUDADANIA<br><input checked="" type="checkbox"/> EMPRESA EXTRANJERA<br><input type="checkbox"/> PASAPORTE |                                                                   | <input type="checkbox"/> CEDULA DE EXTRANJERIA<br><input type="checkbox"/> NIT |                                           |
| <b>Número:</b>                                                                                                                                |                                                                   | 2463493761                                                                     |                                           |
| 3                                                                                                                                             | <b>Solicitantes</b>                                               |                                                                                |                                           |

| Apellidos - Nombres o Razón Social                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    | Identificación                                               |                                    | Tipo                       |                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | SANOFI             | 2463493761                                                   |                                    | NN                         |                                                                 |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Datos del Inventor |                                                              |                                    |                            |                                                                 |
| Nombre:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    | Chantal ALCOUFFE                                             | Dirección Electrónica:             | clientes@cavelier.com      |                                                                 |
| Dirección:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    | c/o Sanofi,<br>Département Brevets<br>174, avenue de France, | Nacionalidad/País de constitución: | FRANCIA - PARIS -<br>PARIS |                                                                 |
| Identificación:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                    |                                                              |                                    |                            |                                                                 |
| <div><div><input type="checkbox"/> CEDULA DE CIUDADANIA</div><div><input type="checkbox"/> EMPRESA EXTRANJERA</div><div><input type="checkbox"/> PASAPORTE</div></div> <div><div><input type="checkbox"/> CEDULA DE EXTRANJERIA</div><div><input type="checkbox"/> NIT</div><div><input checked="" type="checkbox"/> No Aplica</div></div> |                    |                                                              |                                    |                            |                                                                 |
| Número:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                                                              |                                    |                            |                                                                 |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Inventor(es)       |                                                              |                                    |                            |                                                                 |
| Apellidos - Nombres                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                    | Nacionalidad                                                 |                                    |                            |                                                                 |
| 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ALCOUFFE Chantal   | FRANCIA                                                      |                                    |                            |                                                                 |
| 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | HERBERT Corentin   | FRANCIA                                                      |                                    |                            |                                                                 |
| 3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | LASSALLE Gilbert   | FRANCIA                                                      |                                    |                            |                                                                 |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Datos Inventor(es) |                                                              |                                    |                            |                                                                 |
| País de Residencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    | Departamento/Estado                                          |                                    | Ciudad                     | Dirección                                                       |
| 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | FRANCIA            | PARIS                                                        |                                    | PARIS                      | c/o Sanofi,<br>Département Brevets<br>174, avenue de<br>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, |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Datos del Representante Legal / Apoderado</b> |                              |                                                                    |                                                        |
| <b>Nombre:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  | LUZ CLEMENCIA DE PAEZ        | <b>Dirección Electrónica:</b>                                      | cavelier@cavelier.com                                  |
| <b>Dirección:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                  | cavelier@cavelier.com        | <b>Nacionalidad/País de constitución:</b>                          | COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.                   |
| <b>Identificación:</b><br><br><input checked="" type="checkbox"/> CEDULA DE CIUDADANIA <input type="checkbox"/> CEDULA DE EXTRANJERIA<br><input type="checkbox"/> EMPRESA EXTRANJERA <input type="checkbox"/> NIT<br><input type="checkbox"/> PASAPORTE<br><br><b>Número:</b> 35456344 |                                                  |                              |                                                                    |                                                        |
| <b>Presentación de Poder</b>                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                  |                              |                                                                    |                                                        |
| Año de Radicación                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                  |                              |                                                                    |                                                        |
| Número de Radicación                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                  |                              |                                                                    |                                                        |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Datos Solicitud: PCT / WO</b>                 |                              |                                                                    |                                                        |
| <b>Número Solicitud:</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  | PCT/IB2011/052953            | <b>Fecha Solicitud:</b>                                            | 04/07/2011                                             |
| <b>Número Publicacion:</b>                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                  | wo 2012/004731               | <b>Fecha Publicacion:</b>                                          | 12/01/2012                                             |
| 9                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Declaraciones de prioridad</b>                |                              | <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO |                                                        |
| 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>(33) País de origen</b><br>FRANCIA            | <b>Codigo del país</b><br>FR | <b>(31) No. Solicitud</b><br>1055477                               | <b>(32) Fecha</b><br>06/07/2010                        |
| 10                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Reducción de tasas.</b>                       |                              |                                                                    |                                                        |
| Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.<br><input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> 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**

|           |                          |
|-----------|--------------------------|
| <b>11</b> | <b>Documentos Anexos</b> |
|-----------|--------------------------|

- ☒ 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.*