Industri[CSA220421]mercio

SUPERINTENDENCIA

DYN NOV

QF

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 08-71842

54. **TÍTULO** COMPUESTOS DIMEROS AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LOS FGF (FGFR), SU PROCESO DE PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

1/2

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** SANOFI AVENTIS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

9812-4-Imprenta Nacional de Colombia - 2007

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-071842- -00000-0000
Fecha: 2008-07-11 16:48:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 311

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **SANOFI AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Françoise BONO**
20 avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia

2. **Nathalie GUILLO**
20 avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia

3. **Jean-Pierre MAFFRAND**
20 avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia

4. **Pierre FONS**
20 avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia

5. **Jacob-Alsboek OLSEN**
65926 Frankfurt,
Alemania

6. **Gilles ANNE-ARCHARD**
20 avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2007/000051 Fecha: 12 de enero de 2007
Publicación Internacional No. WO 2007/080325 A1 Fecha: 19 de julio de 2007

6 Título (54)

COMPUESTOS DIMEROS AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LOS FGF (FGFR), SU PROCESO DE PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 031/435

8 Prioridad SI☒ NO☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
FR	13 de enero de 2006	0600317

9 Comprobante de pago No.: 08-52,331 **Fecha:** 1 de julio de 2008

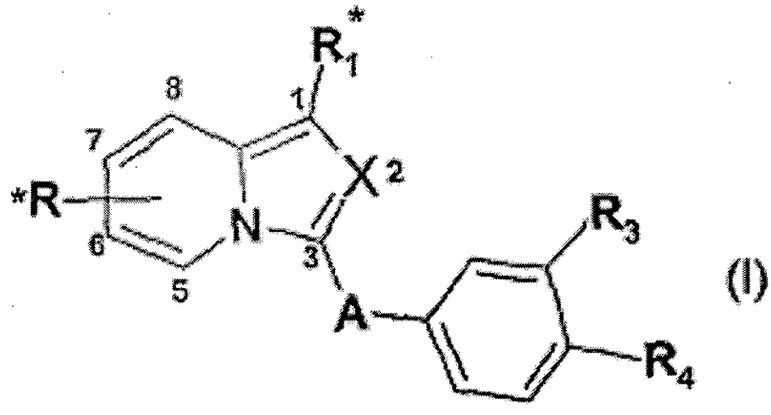
10

Anexos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 501.000.oo.
- [ ] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [x] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NNJ

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 207/080325 A1

   Descripción:

   Páginas 128 el idioma original

   Páginas 130 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 22

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

4

ME-43

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

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14175
7804

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
SANOFI-AVENTIS
domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**
F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4° 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 industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (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 todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, 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 estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive, service, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, 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 proceedings, injunctions, the tutelage or writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us), and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

EL SUSCRITO NOTARIO 5° DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
25 JUN 2008
NOTARIO (E)

© CAVELIER ABOGADOS

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.

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 _____

en/in _____

por/by _____

Firma / Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification matérielle de la signature de M. Markus JACOBI apposée ci-dessus.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
   Le présent acte public
2. - a été signé par Me KOENIG
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de Maître

ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005
6. - Par le Procureur Gal près la Cour d'Appel
7. - Sous N° 81902/2005
8. - Sceau
9. - Le

CURO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

16 JUN 2008

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

K. L. ASSOCIÉS
Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris
Le 20/06/08

Le Notaire
(signature – cachet)

Alain KOENIG
NOTAIRE
20, rue de la Paix - 75002 PARIS Cedex 02

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
   Le présent acte public
2. a été signé par
3. agissant en qualité de
4. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

5. à
6. le
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :
10. Signature :

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 JUN 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par Me Lacaze
3. - agissant en qualité de notaire
4. - est revêtu du sceau de A.n. ETUDE

ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005
7. - Par le Procureur Gal près la Cour d'Appel
8. - Sous N° 21203
9. - Sceau Le Signature

NOTARIAL

CÓMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

26 JUN 2008

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLES, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)**

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.
(Firma Ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 JUN 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)
El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1448 DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 2000
del Ministerio de Justicia

(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa

   El presente Documento Público

2. Fue firmado por el Abogado Koenig

3. Quien actúa en calidad de NOTARIO

4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París 6. El 21 de junio de 2005

7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia

8. Bajo el Número 81903

9. Sello/Estampilla:

   Sello del Tribunal de Primera Instancia de París

   10- Firma: (Ilegible)

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 JUN 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN No. 479 DEL 8.5
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN [illegible] DEL [illegible]
DEL Ministerio de Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN[illegible]FE DE
[illegible]OTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
[illegible]A.s) PUESTA(S) POR

María Eugenia Sanint

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

SANTAFE DE BOGOTA ESTOY AUTENTICA(S)

12 JUL 2005

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ
BARAJAS
Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

4 4 9 2 4 3

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

CONO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

26 JUN 2008

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
19 juillet 2007 (19.07.2007)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/080325 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/435 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/000051

(22) Date de dépôt international :
12 janvier 2007 (12.01.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0600317 13 janvier 2006 (13.01.2006) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **BONO, Françoise** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Department, Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). **GUILLO, Nathalie** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Department, Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). **MAFFRAND, Jean-Pierre** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Department, Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). **FONS, Pierre** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Department, Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). **OLSEN, Jacob-Alsboek** [DK/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt (DE). **ANNE-ARCHARD, Gilles** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Department, Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(74) Mandataire : **MOREL-PECHEUX, Muriel**; Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

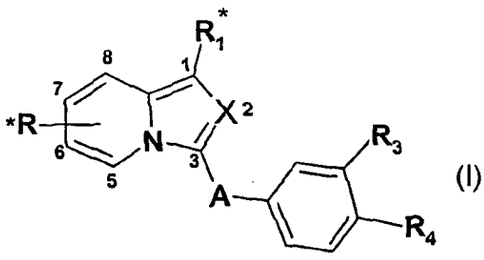
Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: FGF-PECEPTOR AGONIST DIMERIC COMPOUNDS

(54) Titre : COMPOSES DIMERES AGONISTES DES RECEPTEURS des FGFs (FGFRs), LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) **Abstract:** FGF receptor agonist compounds corresponding to the general formula: M_1-L-M_2 in which M_1 and M_2, which may be identical or different, each represent, independently of one another, a monomer unit M, and L represents a linker group which covalently links M_1 and M_2, wherein said monomer unit corresponds to the general formula M which follows: (I). Preparation process and therapeutic use.

(57) **Abrégé :** Composés agonistes des récepteurs FGFs répondant à la formule générale : M_1-L-M_2 dans laquelle M_1ou M_2 identiques ou différents représentent chacun indépendamment l'un de l'autre une unité monomère M et L représente un groupe de liaison qui lie M_1et M_2 de façon covalente, avec ladite unité monomère répond à la formule générale M qui suit : (I) Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2007/080325 A1

abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

COMPOSES DIMERES AGONISTES DES RECEPTEURS des FGFs (FGFRs), LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet de nouveaux composés hétérocycliques inducteurs de dimérisation des récepteurs des Fibroblast Growth Factors (ou FGFRs), leur procédé de préparation et leurs applications en thérapeutique. La présente invention a pour objet notamment de nouveaux composés à structure dimérique en tant qu'agonistes des FGFRs.

L'angiogenèse est un processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires. Lors de l'obstruction d'un vaisseau sanguin, l'angiogenèse, associée à une dilatation des capillaires (artériogenèse), améliore la revascularisation de la zone obstruée. Il a été montré *in vitro* et *in vivo* que plusieurs facteurs de croissance (tels que les Fibroblast Growth Factors ou FGFs) stimulent ce processus.

Les FGFs sont une famille de polypeptides synthétisés par un grand nombre de cellules lors du développement embryonnaire et par des cellules des tissus adultes dans diverses conditions pathologiques.

Le FGF2 (ou b-FGF) est le premier et le mieux caractérisé de ces facteurs de croissance. Le FGF2 est une protéine de 18 kD qui induit la prolifération, la migration et la production de protéases par les cellules endothéliales en culture et la néovascularisation *in vivo*. Le FGF2 interagit avec les cellules endothéliales par l'intermédiaire de deux classes de récepteurs, les récepteurs de haute affinité à activité tyrosine kinase (FGFRs) et les récepteurs de basse affinité de type héparane sulfate protéoglycane (HSPG) situés à la surface des cellules et dans les matrices extracellulaires. Ainsi, le FGF2 et ses récepteurs représentent des cibles très pertinentes pour les thérapies visant à activer ou à inhiber les processus d'angiogenèse.

De ce fait, de puissants antagonistes de la liaison des FGFs à leurs récepteurs à activité tyrosine kinase (FGFRs) tels que des dérivés d'indolizine sont décrits dans les demandes de brevet internationales WO2003084956 et WO2005028476, et des dérivés d'imidazo[1,5-*a*]pyridine dans la demande de brevet internationale WO2006097625.

Par ailleurs il est connu que les récepteurs de la surface cellulaire à activité tyrosine kinase transmettent les informations à travers la membrane plasmatique notamment par des mécanismes de dimérisation des domaines extracellulaires de ces récepteurs.

Des ligands connus capables d'activer ces mécanismes de dimérisation sont typiquement des composés naturels comme les FGFs, le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), l'EPO (Erythropoletin), le G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) ou la TPO (Thrombopoietin), les cytokines ou l'insuline.

Une fois dimérisés, certains de ces récepteurs provoquent une cascade de signaux qui aboutit *via* la prolifération et la migration cellulaire à la formation de nouveaux vaisseaux et donc à une activation de l'angiogenèse.

B. Seed (*Chemistry and Biology*, November, 1994, 1, 125-129) pose le principe général qu'il serait possible de construire des agonistes des récepteurs cellulaires par dimérisation de composés naturels ou légèrement modifiés ayant une action antagoniste de ces mêmes récepteurs cellulaires. Ces préconisations conceptuelles ne sont soutenues ou illustrées par aucune molécule spécifique notamment des molécules de synthèse de faible poids moléculaire. Des articles tels que S A. Qureshi (PNAS, 1999, vol 96, no 21, 12156-12161), B E. Welm (The Journal of cell biology, 2002, vol 157, 4, 703-714), K. Koide (J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 398-408) décrivent des composés non peptidiques ou inducteurs chimiques de dimérisation (CID), ces composés agissent sur des récepteurs chimériques et non sur des récepteurs endogènes. Ils ne présentent pas de résultats montrant qu'un CID permet l'activation de la voie de signalisation d'un récepteur endogène.

D'autre part, Ariad (WO96/13613, WO97/31898 et WO97/31899) a développé des dimères de dérivés de la Rapamycine qui sont capables de multimériser des protéines chimériques de FKBP (FK506 binding protein) contenant des domaines dérivés d'immunophilines.

La demanderesse a maintenant trouvé de nouvelles molécules de synthèse capables d'activer la formation de néo-vaisseaux sanguins (ou angiogenèse) en induisant la dimérisation des récepteurs FGFs.

L'invention a pour but de proposer de nouveaux composés à structure dimérique agonistes des récepteurs FGFs.

Ces composés entraînent une dimérisation des récepteurs FGFs qui provoque leur activation et au final une activation de l'angiogenèse.

La présente invention a pour objet des composés agonistes des récepteurs FGFs

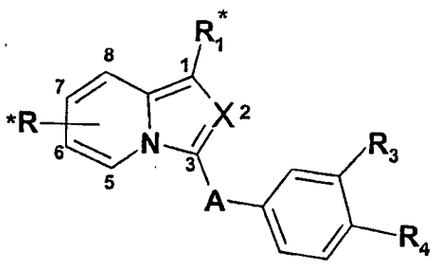
répondant à la formule générale :

$$M_1\text{-}L\text{-}M_2$$

dans laquelle M_1 ou M_2 identiques ou différents représentent chacun indépendamment l'un de l'autre une unité monomère M et L représente un groupe de liaison qui lie M_1 et M_2 de façon covalente.

La présente invention a pour objet des composés agonistes des récepteurs FGFs tels que définis plus haut caractérisés en ce que ledit groupe de liaison L comprend de 1 à 25 chaînons.

La présente invention a pour objet des composés agonistes des récepteurs FGFs tels que définis plus haut caractérisés en ce que ladite unité monomère répond à la formule générale M qui suit :



dans laquelle,

X représente N ou C-R_2*,

A représente un radical -CO- ou -SO_2-,

* indique le site de liaison entre L avec l'unité monomère M_1 d'une part et avec l'unité monomère M_2 d'autre part; ledit site de liaison de chaque unité monomère M_1 ou M_2 étant situé sur l'un des substituants R, R_1 ou R_2 ;

R représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxy, ou un radical de formule :

- -CO_2R_5
- -CO-NR_6R_7
- -O-Alk
- -O-Alk-CO_2R_5

- -O-Alk-CO-NR_6R_7
- -O-Alk-NR_6R_7
- -O-Alk-Ph
- -NR_6R_7
- -NH-SO_2-Alk
- -NH-CO-Alk, ou
- -NH-CO_2-Alk

dans lesquels :

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;
- R_6 et R_7 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- Alk représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ;
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux –$COOR_5$;

R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxy, un radical cyano, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbones ou un radical de formule :

- -CO_2R_5
- -CO-NR_6R_7
- -CO-NH-Alk-CO_2R_5
- -CO-NH-Ph
- -O-Alk
- -O-Alk-CO_2R_5
- -O-Alk-CO-NR_6R_7
- -O-Alk-NR_6R_7
- -O-Alk-OR_5
- -O-Alk-Ph
- -O-Ph

- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- $-NH-CO-Alk$
- $-NH-CO-Alk-CO_2R_5$
- $-NH-CO-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-NH-CO_2-Alk$
- -NH-CO-Ph, ou
- un radical aryle ou hétéroaryle de 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux $-CO_2R_5$ ou $-CO-NR_6R_7$ dans lesquels Alk, Ph, R_5, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R;

R_2 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux carboxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux benzyloxy, ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ;

R_3 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical amino, un radical nitro ou un radical de formule :

- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$
- -CO-NHOH
- -O-Alk
- $-O-Alk-NR_6R_7$
- $-O-Alk-CO-NR_6R_7$
- -NHOH
- $-NR_6R_7$
- $-N(R_8)-CO-Alk$
- $-N(R_8)-CO-CF_3$
- $-N(R_8)-CO-Ph$

- $-N(R_8)-CO_2-Alk$
- $-N(R_8)-SO_2-Alk$
- $-N(R_8)-CO-Alk-NR_6R_7$
- $-N(R_8)-SO_2-Alk-NR_6R_7$, ou
- $-NH-Alk-R_6R_7$

dans lesquels R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical $-Alk-COOR_5$ et Alk, R_5, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R;

ou bien R_3 et R_4 forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont attachés, un cycle à 6 chaînons comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome tel que l'oxygène ;
à l'état de base ou sel d'addition à un acide ou à une base, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

La présente invention a particulièrement pour objet des composés tels que définis plus haut comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle A représente un radical -CO-.

La présente invention a particulièrement pour objet des composés tels que définis plus haut, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle :

$X = C-R_2$;

R sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxy ou un radical de formule :

- $-COOR_5$
- $-CO-NR_6R_7$
- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- $-O-Alk-NR_6R_7$
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- -NH-CO-Alk, ou
- $-NH-CO_2-Alk$

dans lesquels :

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou

ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;

- R_6 et R_7 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- Alk représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ;
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux $-COOR_5$;

R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxy, un radical cyano ou un radical de formule :

- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$
- $-CO-NH-Alk-CO_2R_5$
- -CO-NH-Ph
- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- $-O-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-O-Alk-NR_6R_7$
- $-O-Alk-OR_5$
- -O-Alk-Ph
- -O-Ph
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- -NH-CO-Alk
- $-NH-CO-Alk-CO_2R_5$
- $-NH-CO-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-NH-CO_2-Alk$
- -NH-CO-Ph, ou
- un radical aryle ou hétéroaryle de 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de

carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux $-CO_2R_5$ ou $-CO-NR_6R_7$ dans lesquels Alk, Ph, R_5, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R;

R_2 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ;

R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical nitro, un radical de formule :

- $-NR_6R_7$
- -NH-CO-Alk
- $-NH-SO_2$-Alk
- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$, ou
- -CO-NHOH

dans lesquels Alk, Ph, R_5, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R;

La présente invention a plus particulièrement pour objet des composés tels que définis plus haut, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle :

$X = C-R_2$;

R sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical carboxy ou un radical de formule :

- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- $-O-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-O-Alk-NR_6R_7$
- -O-Alk-Ph
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2$-Alk, ou

- -NH-CO-Alk

dans lesquels :

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;
- R_6 et R_7 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;
- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ;
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux $-COOR_5$;

R_1 représente un atome d'halogène, un radical hydroxy, un radical carboxy ou un radical de formule :

- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- -O-Alk-Ph
- -O-Ph
- $-NR_6R_7$
- -NH-CO-Ph, ou
- un radical aryle ou hétéroaryle à 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux $-CO_2R_5$ ou $-CO-NR_6R_7$ dans lesquels Alk, Ph, R_5, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R;

R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone;

R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical hydroxy, un radical de formule $CO-NR_6R_7$, ou un radical de formule $-NH-SO_2-Alk$,

dans lesquels Alk, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R.

La présente invention a plus particulièrement pour objet des composés tels que définis plus haut, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle ;

X = C-R_2 ;

R sur les positions 6 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ;

R_1 représente un radical hydroxy, ou un radical de formule :

- -O-Alk
- -O-Alk-Ph
- -NR_6R_7, ou
- -NH-CO-Ph

dans lesquels Alk, Ph, R_6 et R_7 sont tels que définis plus haut,

R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ;

R_3 représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical carboxy ;

R_4 représente un radical amino.

La présente invention a particulièrement pour objet des composés tels que définis plus haut, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle :

X = N ;

R sur les positions 5, 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-*a*]pyridine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxy ou un radical de formule :

- -CO_2R_5
- -CO-NR_6R_7
- -O-Alk
- -O-Alk-CO_2R_5
- -O-Alk-CO-NR_6R_7
- -O-Alk-NR_6R_7
- -O-Alk-Ph
- -NR_6R_7
- -NH-SO_2-Alk

- -NH-CO-Alk, ou
- -NH-CO_2-Alk

dans lesquels :

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;
- R_6 et R_7 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- Alk représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ;
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux $-COOR_5$;

R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical cyano ou un radical de formule :

- -CO_2R_5
- -CO-NH-Ph
- -NR_6R_7
- -NH-SO_2-Alk
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO_2-Alk
- -NH-CO-Ph, ou
- un radical aryle ou hétéroaryle à 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux -CO_2R_5 ou -CO-NR_6R_7, dans lesquels Alk, Ph, R_5, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R;

R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical nitro, ou un radical de formule :

- $-NR_6R_7$
- -NH-CO-Alk
- $-NH-SO_2$-Alk
- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$, ou
- -CO-NHOH

dans lesquels Alk, Ph, R5, R6 et R7 sont tels que définis au niveau du groupe R;

ou R3 et R4 forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons, comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome tel que l'oxygène.

La présente invention a plus particulièrement pour objet des composés tels que définis plus haut, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle :

X = N ;

R sur les positions 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-*a*]pyridine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxy, un radical carboxy ou un radical de formule :

- $-CO-NR_6R_7$
- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- -O-Alk-Ph
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2$-Alk, ou
- -NH-CO-Alk

dans lesquels :

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;
- R_6 et R_7 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- Alk représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de

carbone ;

- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux $-COOR_5$;

R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical carboxy ou un radical de formule :

- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO-Ph, ou
- un radical aryle ou hétéroaryle à 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux $-CO_2R_5$ ou $-CO-NR_6R_7$,

dans lesquels Alk, Ph, R_5, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R;

R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical hydroxy, ou un radical de formule $CO-NR_6R_7$ ou $-NH-SO_2-Alk$.

La présente invention a plus particulièrement pour objet des composés tels que définis plus haut, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle :

X = N,

R sur la position 8 de l'imidazo[1,5-a]pyridine représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, ou un radical carboxy,

R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical de formule -NH-CO-Ph, ou un radical aryle ou hétéroaryle à 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux $-CO_2R_5$,

dans lesquels Alk, Ph, R_5 sont tels que définis plus haut,

R_3 représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical carboxy,

R_4 représente un radical amino.

Dans le cadre de la présente invention on entend par :

- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un hétéroatome : un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ;
- un groupe alkyle linéaire ou ramifié: un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, iso-butyle, méthyl-cyclopropyle, pentyle, 2,2-diméthylpropyle, sec-butyle, tert-butyle ;
- un groupe alkylène linéaire ou ramifié: un groupe alkyle tel que précédemment, qui est divalent saturé, linéaire ou ramifié. A titre d'exemple, on peut citer les radicaux méthylène, éthylène, propylène ;
- un groupe alkèlyne linéaire ou ramifié : un groupe aliphatique linéaire ou ramifié contenant une ou plusieurs insaturations éthyléniques ;
- un groupe alkynyle linéaire ou ramifié : un groupe aliphatique linéaire ou ramifié contenant une ou plusieurs insaturations acétyléniques ;
- un groupe alcoxy linéaire ou ramifié: un groupe -O-alkyle, où le groupe alkyle est tel que défini ci-dessus ;
- un cycle ou un groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique comprenant de 3 à 6 atomes de carbone et dont tous les atomes de carbones sont engagés dans le cycle. On peut citer par exemple les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ;
- un polycycle : groupe comprenant deux ou plusieurs groupes cycloalkyles tels que définis précédemment
- un hétérocycle : un groupe cycloalkyle tel que défini précédemment et comprenant un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, N et/ou S ;
- un groupe aryle : un groupe aromatique monocyclique, par exemple un groupe phényle;
- un groupe hétéroaryle : un groupe aromatique cyclique comprenant 5 ou 6 atomes et comprenant un ou plusieurs hétéroatomes tels que précédemment définis. A titre d 'exemple de groupes hétéroaryles, on peut citer un thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyridinyle.

<u>Les dimères agonistes.</u>

Les agonistes de formule M_1-L-M_2 selon l'invention comprennent deux unités monomères de formule générale M, appelées M_1 et M_2 qui peuvent être identiques ou

différentes, choisies comme ayant chacune une activité antagoniste des FGFRs.

Les composés de formule M_1-L-M_2 peuvent exister à l'état de bases ou salifiés par des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables. De tels sels d'addition font également partie de l'invention.

Les composés selon l'invention peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Le groupe de liaison.

L représente un groupe de liaison qui lie M_1 et M_2 de façon covalente de telle façon que la distance entre les deux monomères M_1 et M_2 permette la dimérisation de deux récepteurs FGFs. Ledit groupe de liaison comprend de préférence de 1 à 25 chaînons. Ledit groupe de liaison L comprend plus particulièrement de 8 à 20 chaînons. On entend par chaînons seulement les liaisons entre atomes qui permettent de relier les unités monomères M_1 et M_2.

Le groupe de liaison L est caractérisé par une flexibilité qui permet à chaque unité monomère du composé de formule M_1-L-M_2 d'établir le contact avec les sites de liaison extracellulaires des récepteurs transmembranaires FGFRs.

L est attaché d'une part à une unité monomère de formule M_1 par un atome placé sur l'un quelconque des substituants R, R_1 ou R_2 et attaché d'autre part à l'autre unité monomère de formule M_2 par un atome placé sur l'un quelconque des substituants R, R_1 ou R_2, avec M_1 et M_2 identiques ou différents.

La présente invention a plus particulièrement pour objet des composés tels que définis plus haut caractérisés en ce que ;

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 par le radical R_1 ou ;

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 par le radical R_2 ou ;

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 par le radical R en sa position 8 ou ;

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 par le radical R en sa position 7 ou ;

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 par le radical R en sa position 6 ou ;

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 d'une part par le radical R en sa position 8 et d'autre part par le radical R en sa position 7 ou 6, ou;

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 d'une part par le radical R en sa position 7 et d'autre part par le radical R en sa position 6, ou ;

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 d'une part par le radical R_2 et d'autre part par le radical R_1ou;

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 d'une part par le radical R_1 et d'autre part par le radical R en sa position 8.

Les atomes de connexion qui sont situés sur l'un quelconque des substituants R, R_1 ou R_2 de l'unité monomère de formule M peuvent être représentés par des atomes O, N, C, S.

Les jonctions entre L et les unités monomères peuvent être représentées par des liaisons C-O, C-N, C-C ou C-S. Ces liaisons peuvent être choisis parmi des groupes fonctionnels tels que les esters, les amides, les éthers, les carbamates, les urées, les sulfonamides, les thioéthers, les sulfones, les thiourées ou encore par des liaisons C-C alkyl-alkyl, alkyl-aryl ou aryl-aryl.

Les groupes de liaison L adaptés à l'invention peuvent être choisis parmi les structures du type des radicaux aliphatiques pouvant être linéaires ou ramifiés et éventuellement interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, N et/ou S, un ou plusieurs cycles, un ou plusieurs polycycles, un ou plusieurs hétérocycles (tels que pipérazine), un ou plusieurs aryles (tels que phényle) ou hétéroaryles (tels que pyridine).

Les groupes de liaison L peuvent éventuellement comprendre une ou plusieurs fonctions telles qu'amide, urée, thiourée, carbamate, carbonate, sulfonamide, thiocarbamate, ester, thioester, cétone, *N*-sulfamate, guanidine, sulfone, et/ou sulfoxide.

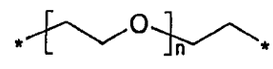
Les ramifications dans le groupe de liaison L peuvent comprendre elles-même des radicaux aliphatiques pouvant être linéaires ou ramifiés et éventuellement interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, N et/ou S, un ou plusieurs cycles, un ou plusieurs polycycles, un ou plusieurs hétérocycles, un ou plusieurs aryles ou hétéroaryles, et/ou éventuellement une ou plusieurs fonctions telles qu'amide, urée, thiourée, carbamate, sulfonamide, thiocarbamate, ester, thioester, cétone, hydroxyle, *O*-sulfate, *N*-sulfamate, guanidine, sulfone, et/ou sulfoxide.

Les groupes de liaison L peuvent être plus particulièrement choisis parmi les radicaux suivants :

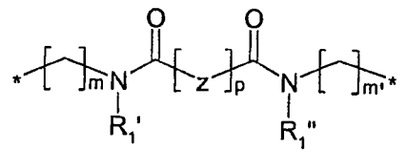
un radical alkylène linéaire ou ramifié de 2 à 25 atomes de carbone, un groupe

alkényle linéaire ou ramifié de 2 à 25 atomes de carbone, ou un groupe alkynyle linéaire ou ramifié de 2 à 25 atomes de carbone ;

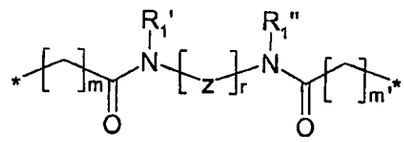
ou un radical choisi parmi les formules :



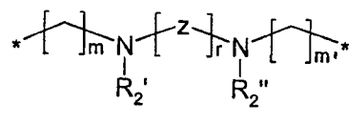
(A)



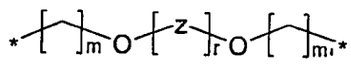
(B)



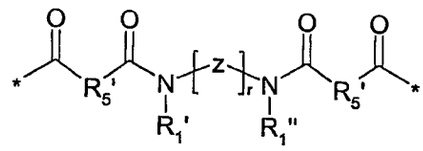
(C)



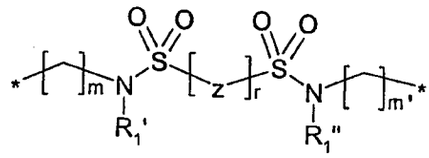
(D)



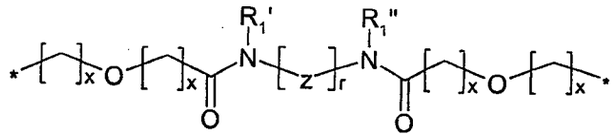
(E)



(F)



(G)



(H)

dans lesquelles

* indique l'atome de connexion de L avec l'unité monomère M sur l'un des substituants R, R_1 ou R_2 ;

Z représente une liaison ou un radical carbonyle ou un radical alkylène linéaire, ramifié ou cyclique, saturé, insaturé ou partiellement insaturé, de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement subsituté par 1 ou 2 radicaux carbonyl, ou bien un radical

- $-[CH_2]_s-[-CH-(CH_2)_q-OR_3']-[CH_2]_s-$
- $-[CH_2]_s-[-CH-(CH_2)_q-N\ R_3'R_4']-[CH_2]_s-$
- $-[CH_2-CH_2-O]_t-CH_2-CH_2-$
- phényle ou alkylphénylalkyle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, ou
- hétéroaryle ou alkylhétéroarylalkyle, le groupe hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone,

n représente un nombre entier de 1 à 7

m et m' sont identiques ou différents et représentent un nombre entier de 0 à 8

p représente un nombre entier de 0 à 11

r représente un nombre entier de 1 à 11

q représente un nombre entier de 0 à 5

s représente un nombre entier de 0 à 5

t représente un nombre entier de 0 à 5

x représente un nombre entier de 1 à 5

m, m', n, p, r, s, t, x étant tels que le nombre de chaînons du groupe de liaison L n'excède pas 25,

R_1' et R_1'' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,

R_2' et R_2'' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ou un groupe sulfate,

R_1' et R_1'' ainsi que R_2' et R_2'' pouvant être éventuellement liés pour former un cycle,

R_3' et R_4' identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle, ou un groupe sulfate,

R_5' représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone.

Les unités monomères

Les unités monomères de formule M telle que définie plus haut sont des ligands des récepteurs FGFs possédant une activité antagoniste vis à vis du FGF2.

On se réfèrera pour la préparation des monomères de formule M dans laquelle A est -CO- ou -SO_2-, X est C-R_2 à WO2003084956 et WO2005028476, et X est N à WO2006097625.

La synthèse des dimères s'effectue par dimérisation de composés monomères de formule générale M, M étant un composé antagoniste lui-même possédant un atome de connexion libre ou un composé antagoniste dont l'un des atomes de connexion possible est libéré soit par une réaction chimique à partir de l'antagoniste lui-même soit parce que c'est un intermédiaire de synthèse du composé antagoniste.

La présente invention concerne également un procédé de préparation des dimères de formule M_1-L-M_2 comprenant la réaction d'au moins un réactif d'une unité monomère de formule M-W avec un réactif de formule U-L-U' où M et L ont la même signification que précédemment,

U et U' pouvant être identiques ou différents,

W étant situé sur l'un des substituants R, R_1 ou R_2 tels que définis plus haut,

W et U ainsi que W et U' représentent chacun un groupe fonctionnel capable de réagir l'un sur l'autre pour former une liaison covalente de type C-C, C-O, C-N, C-C ou C-S. Ces liaisons peuvent être choisis parmi des groupes fonctionnels tels que les esters, les amides, les éthers, les carbamates, les urées, les sulfonamides, les thioéthers, les sulfones, les thiourées ou encore par des liaisons C-C alkyl-alkyl, alkyl-aryl ou aryl-aryl.

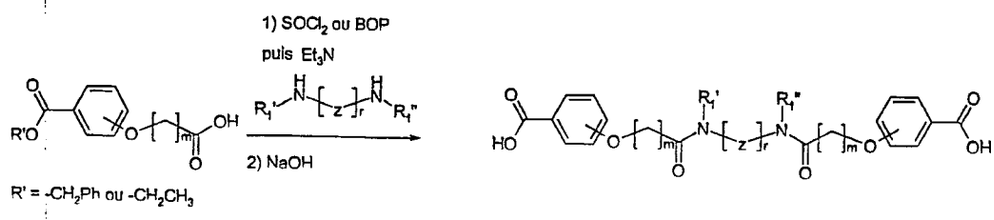
W, U et U' peuvent être par exemple un groupe amino, hydroxyle, carboxy, chloroformiate, isocyanate, thiol, thioisocyanate, amido, carbamate, halogène, chlorure de sulfonyle, chlorure d'acide, fluorure d'acide, alcène, alcyne ou un réactif organométallique tel qu'un ester boronique ou un acide boronique.

Les réactifs U-L-U' décrits ci-dessus sont disponibles commercialement ou peuvent être préparés par des méthodes décrites dans la littérature ou par des méthodes choisies parmi celles connues de l'homme de l'art. Les préparations des réactifs U-L-U' utilisés dans la préparation des dimères de la présente invention sont citées ou décrites dans la partie expérimentale (exemples R1 à R66).

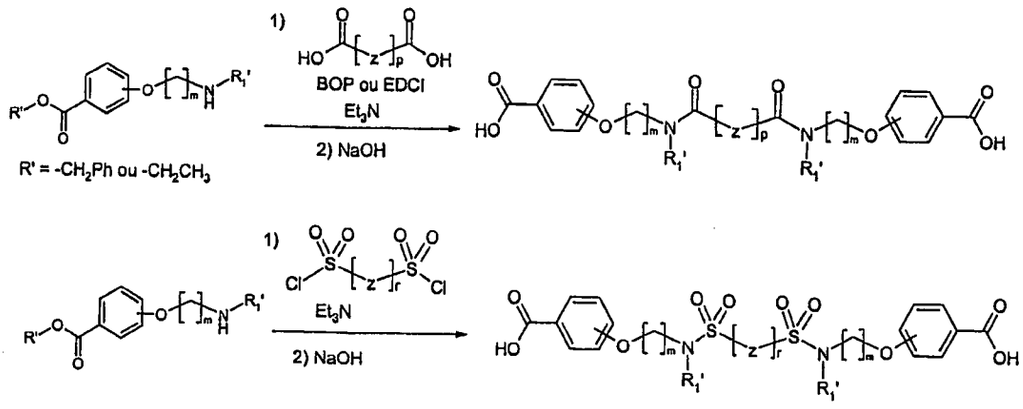
Les réactifs U-L-U' qui peuvent être utilisés dans la présente invention sont des agents alkylants connus de l'homme du métier tels que des dérivés dihalogénés, des agents acylants tels que diacides carboxyliques activés en présence d'un agent de couplage, dichlorures d'acide, difluorures d'acide, dichloroformiates, diisocyanates, dithisocyanates, des réactifs organométalliques tels que des diesters boroniques ou

diacides boroniques, ou des agents sulfonylants tels que des dichlorures de sulfonyle. Lesdits agents de couplage peuvent être notamment des agents de couplage de type phosphonium tels que l'hexafluorophosphate de (benzotriazol-1-yloxy) tripyrrolidinophosphonium (PyBOP), l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxy-tris(diméthylamino)phosphonium (BOP), le tétrafluorborate de *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium (TBTU), ou des agents de couplage de type carbodiimide tel que le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI).

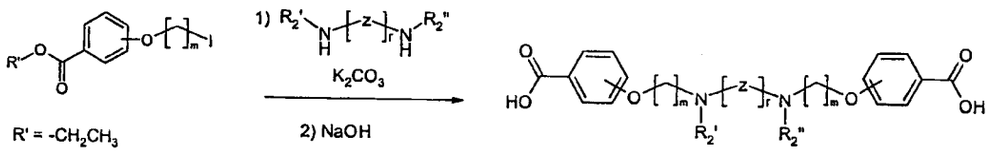
Par exemple, on prépare les diacides carboxyliques à partir d'un acide carboxylique m étant tel que défini ci-dessus, tel que de l'acide {4-[(benzyloxy)carbonyl]phénoxy}acétique (décrit dans la demande de brevet WO2001060813) ou de l'acide [3-(éthoxycarbonyl)phénoxy]acétique (A. Banerjee, M. M. Adak, S. Das, S. Banerjee, S. Sengupta, Indian Chem. Soc., 1987, 64, 1, 34-37) que l'on active sous forme de chlorure d'acide ou avec un agent de couplage tel que BOP en présence d'une base faible telle que la triéthylamine, puis que l'on fait réagir avec une diamine R_1', R_1'', Z et r étant tels que définis plus haut. Les diacides carboxyliques cibles sont obtenus après saponification.



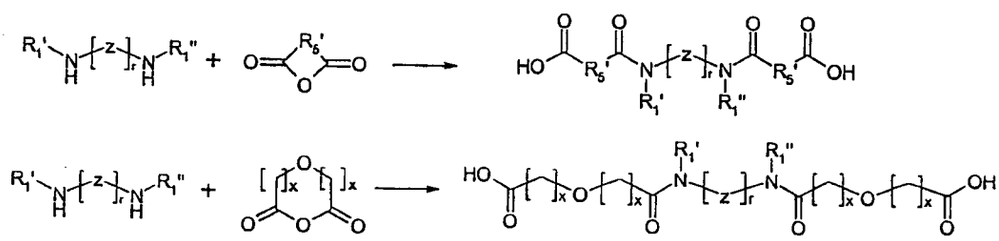
Les diacides carboxyliques sont aussi obtenus par réaction d'une amine avec R_1' et m étant tels que définis ci-dessus, telle que le 3-(2-aminoéthoxy)benzoate d'éthyle avec soit un diacide carboxylique avec Z, p étant tels que définis plus haut, en présence d'un agent de couplage tel que BOP ou EDCI et d'une base faible telle que la triéthylamine, soit avec un dichlorure de sulfonyle avec Z, r étant tels que définis plus haut, en présence d'une base telle que la triéthylamine. Les diacides carboxyliques cibles sont obtenus après saponification.



Les diacides carboxyliques sont aussi obtenus par alkylation d'une diamine avec R_2', R_2", Z et r étant tels que définis plus haut, avec un dérivé halogéné avec m étant tel que défini ci-dessus, tel que le 3-(2-iodoéthoxy)benzoate d'éthyle ou le 4-(2-iodoéthoxy)benzoate d'éthyle [CAS 56703-36-7] en présence d'une base telle que le carbonate de potassium. Les diacides carboxyliques cibles sont obtenus après saponification.



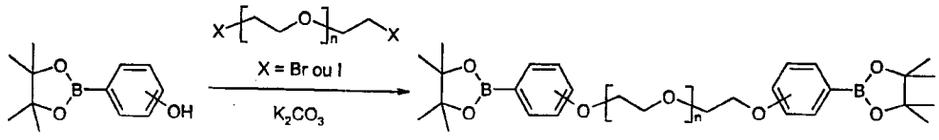
Les diacides carboxyliques sont aussi obtenus par réaction d'une diamine avec R_1', R_1", Z, r étant tels que définis plus haut, sur un anhydride avec R_5', x tels que défini plus haut, selon le protocole décrit dans R.E. Asay *et al., J. Heterocyclic Chem.*, 1977, 14(1), 85-90).



En jouant sur la stochiométrie des réactifs, on peut également préparer les diacides

carboxyliques tels que ci-dessus avec un linker de formule (B), (C), (D), (G) dans lesquels m et m' sont différents.

Les diesters boroniques utilisés dans les réactions de dimérisation *via* un couplage de Suzuki (*Synth.Commun.*, 1981, 11, 513) sont obtenus par alkylation d'un dérivé hydroxy tel que le 3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénol ou le 4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénol avec un dérivé dihalogéné en présence d'une base telle que le carbonate de potassium.



Les monomères M peuvent être dimérisés pour donner :

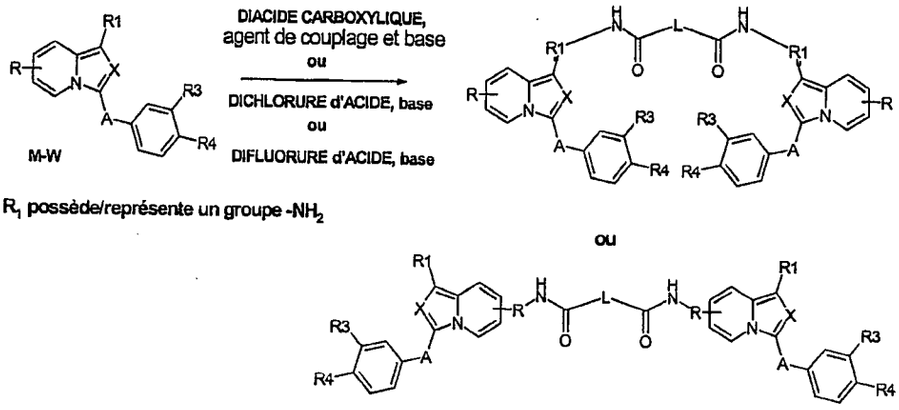
- des homodimères dans le cas où M_1 et M_2 sont identiques ainsi que leurs atomes de connexion avec le groupe de liaison L
- des hétérodimères dans le cas où M_1 et M_2 sont identiques et leurs atomes de connexion avec le groupe de liaison L sont différents, ainsi que dans le cas où M_1 et M_2 sont différents.

Les monomères M peuvent être dimérisés pour donner des homodimères ou des hétérodimères de formule générale M_1-L-M_2 *via* différentes voies de synthèse comme illustré dans les schémas qui suivent.

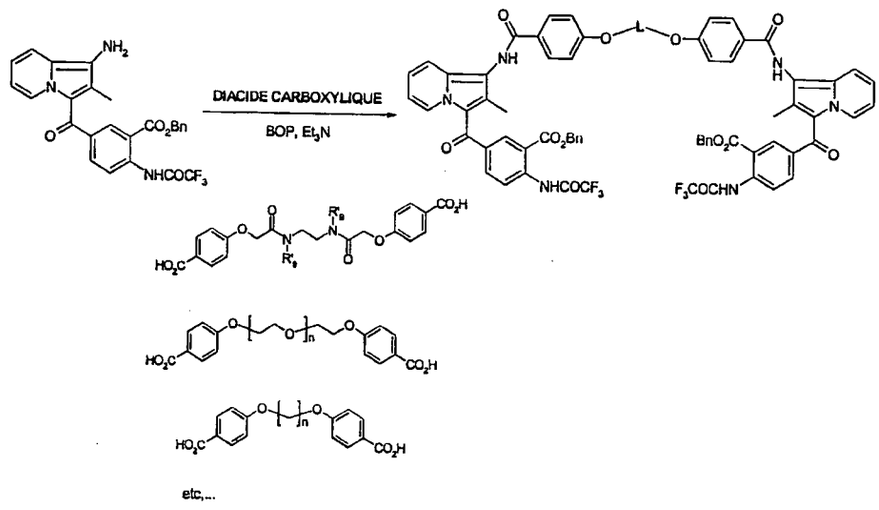
Les méthodes et schémas décrits ci-dessous s'appliquent et peuvent être généralisés pour les composés M-W avec A, X, R, R_1, R_2, R_3 et R_4 -tels que définis plus haut et le groupe de liaison L tels ques définis ci-dessus, sauf mention contraire.

Méthode I) Lorsque l'on veut dimériser un monomère M-W, dans lequel R ou R_1 représente ou possède une fonction W amino, on peut utiliser un tel monomère M-W pour réaliser une acylation en utilisant un agent diacylant tel qu'un diacide carboxylique activé en présence d'un agent de couplage adéquat tel que BOP ou

PyBOP, ou un dichlorure d'acide ou un difluorure d'acide, et une base faible telle que la triéthylamine ou la pyridine.



Illustrations de cas où $R_1 = NH_2$:



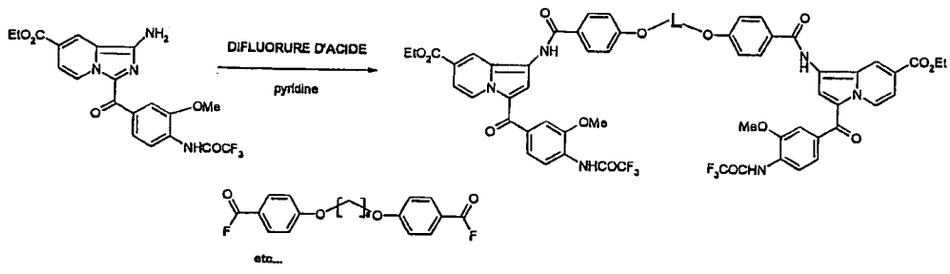
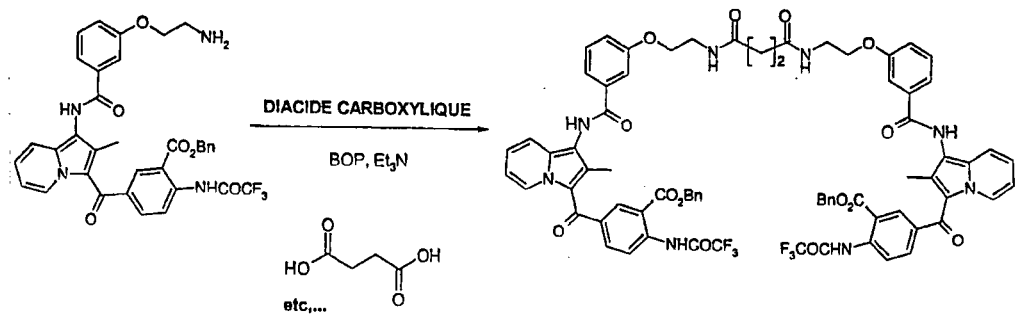
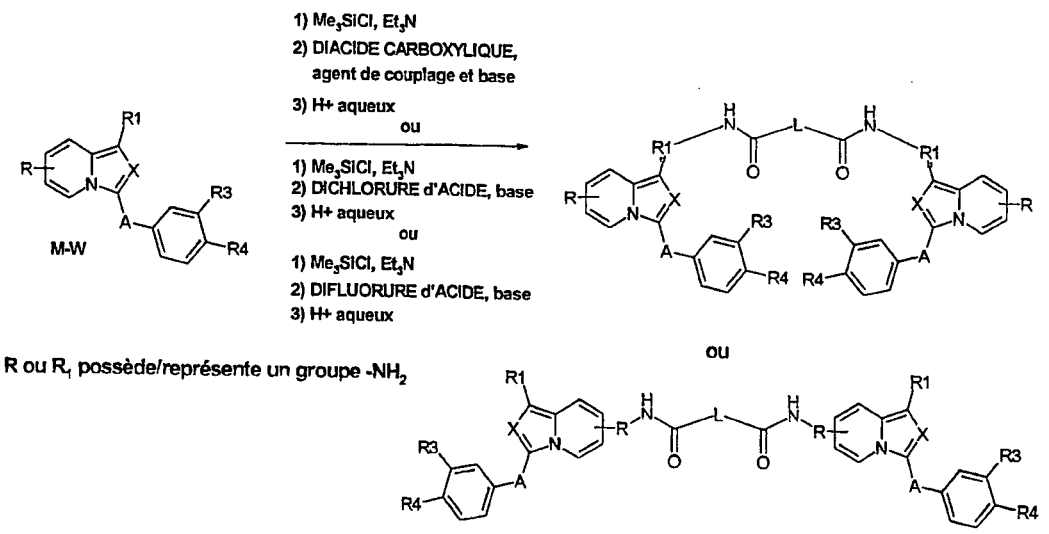


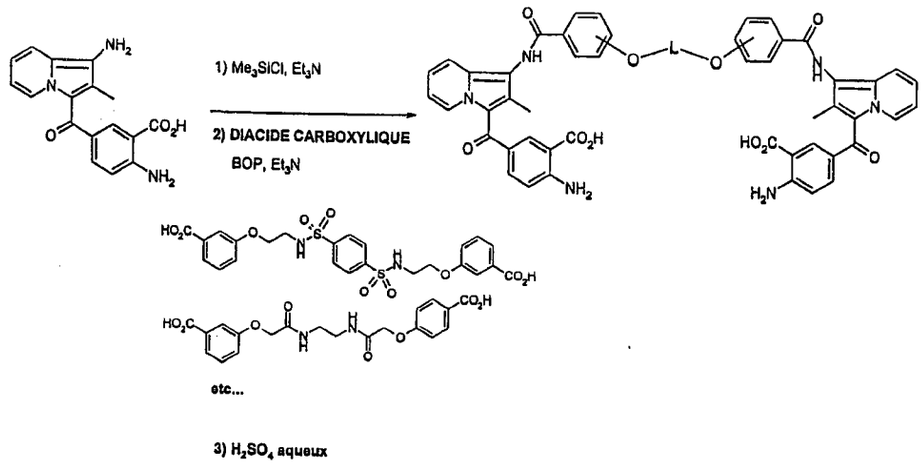
Illustration de cas où R_1 possède NH_2 :



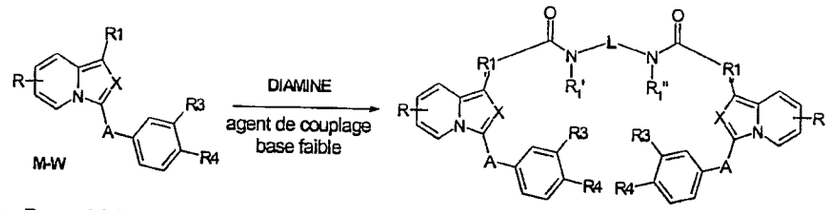
Méthode II) Lorsque l'on veut dimériser des unités monomères M-W, avec R, R_1, R_2, R_3 ou R_4 représentant ou posédant un acide carboxylique, et dans lequel R ou R_1 représente ou possède une fonction W amino, on peut faire réagir un tel monomère M-W pour avec un agent de silylation tel que le chlorure de triméthylsilyle et une base faible telle que la triéthylamine afin de protéger la fonction acide carboxylique sous forme d'ester de silyle et d'activer la fonction W amino sous forme d'amine silylée, puis réaliser un réaction d'acylation en utilisant un agent diacylant, tel qu'un diacide carboxylique activé en présence d'un agent de couplage adéquat tel que BOP ou PyBOP, ou un dichlorure d'acide ou un difluorure d'acide, et une base faible telle que la triéthylamine, suivie d'une hydrolyse en milieu acide.



Illustrations de cas où M possède une fonction acide carboxylique et où $R_1 = NH_2$:

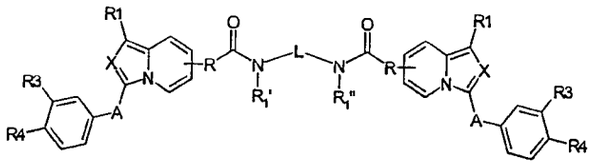


Méthode III) Lorsque l'on veut dimériser un monomère M-W, dans lequel R, R_1 ou R_2 représente ou possède une fonction W acide carboxylique, on peut utiliser un tel monomère M-W pour réaliser une acylation en utilisant, par exemple une diamine, un agent de couplage adéquat tel que BOP ou PyBOP ou TBTU, et une base faible telle que la triéthylamine :

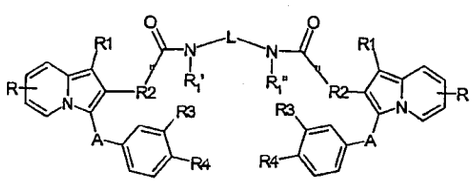


R ou R_1 ou R_2 possède/représente un groupe $-CO_2H$

ou



ou



Illustrations de cas où R_1 possède $-CO_2H$:

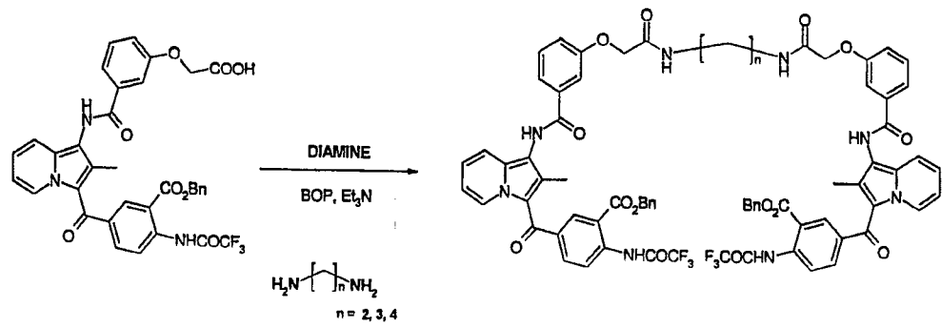


Illustration de cas où R possède $-CO_2H$:

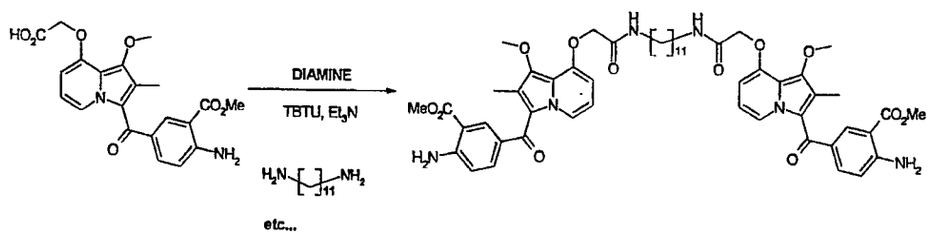
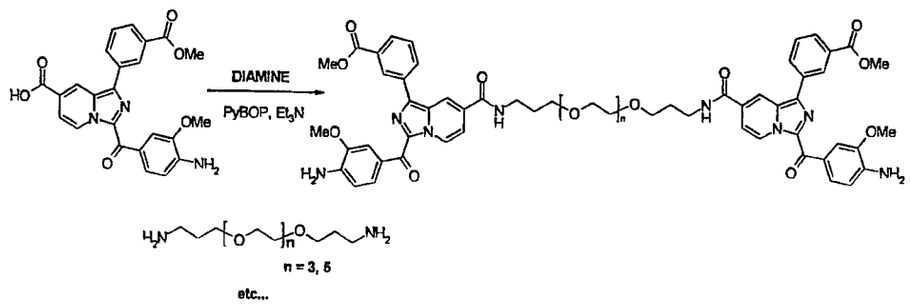
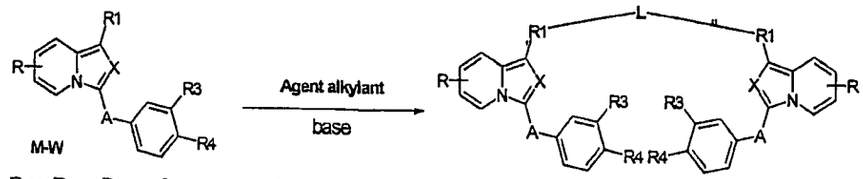


Illustration de cas où R = CO_2H :

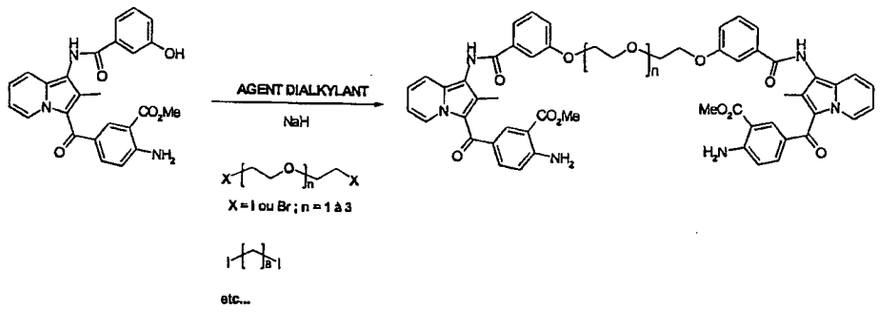


Méthode IV) Lorsque l'on veut dimériser un monomère M-W, dans lequel R, R_1 ou R_2 représente ou possède une fonction W hydroxy, amino, amido, carbamate ou sulfonamido, on peut utiliser un tel monomère M-W pour réaliser une alkylation en utilisant un dérivé dihalogéné et une base telle que l'hydrure de sodium ou l'hexaméthyldisilylamidure de potassium :

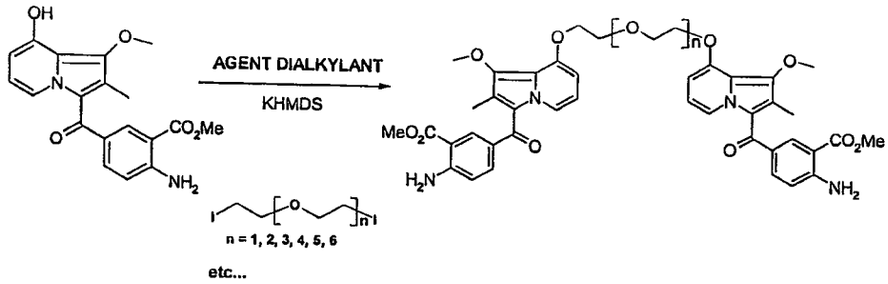


R ou R_1 ou R_2 représente/possède
un groupe -OH, $-NH_2$, -NHCOAlk, $-NHCO_2Alk$, $-NHSO_2Alk$

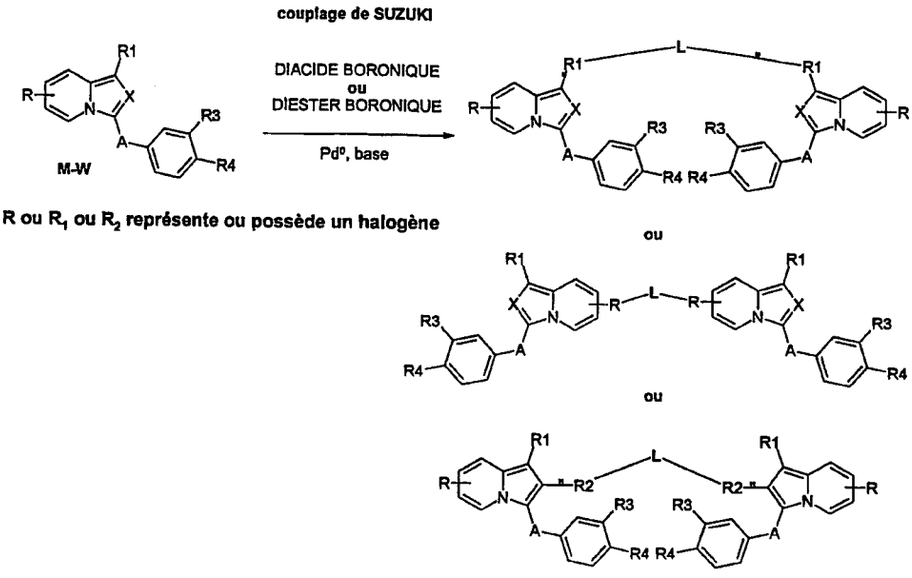
Illustrations de cas où R_1 possède –OH :



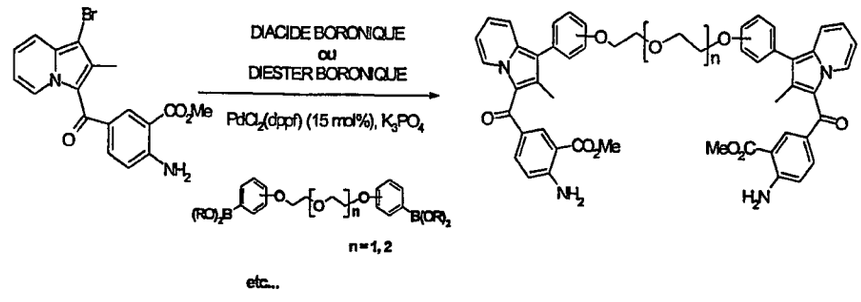
Illustrations de cas où R = -OH :



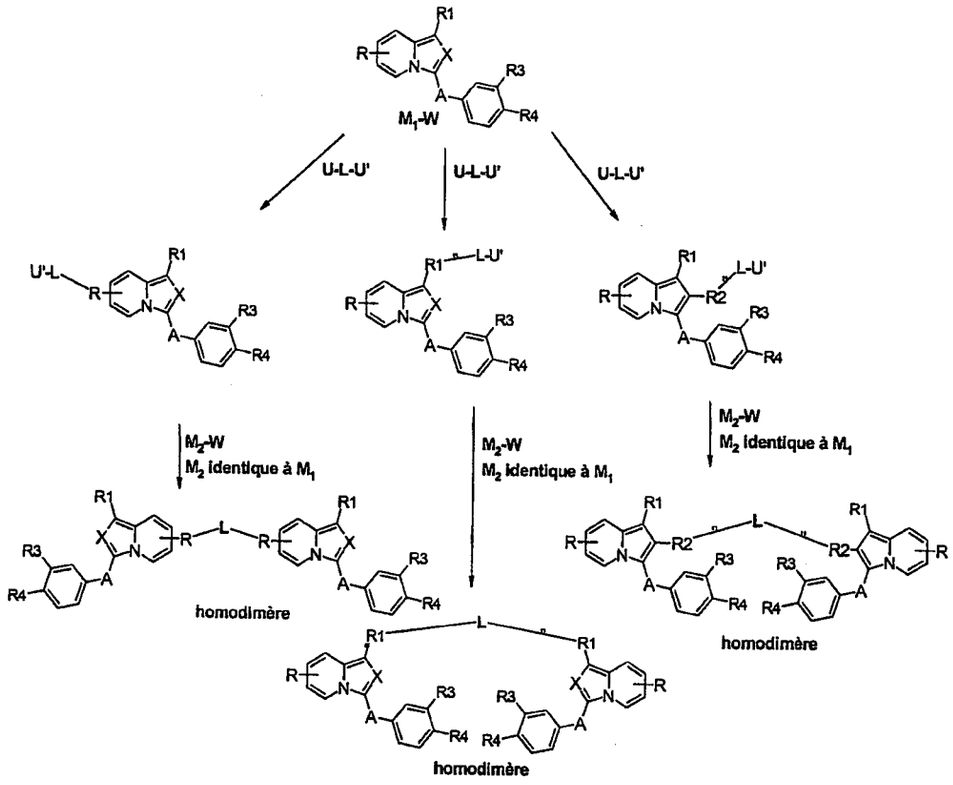
Méthode V) Lorsque l'on veut dimériser un monomère M-W, dans lequel R, R_1 ou R_2 représente ou possède un halogène, on peut utiliser un tel monomère M-W pour réaliser une réaction de couplage avec un catalyseur tel que le palladium, par exemple un couplage de SUZUKI (*Synth.Commun.*, 1891, 11, 513) avec un diacide boronique ou un diester boronique adéquat en présence d'un catalyseur tel que le chlorure de palladium (dppf) et d'une base telle que le phosphate de potassium :



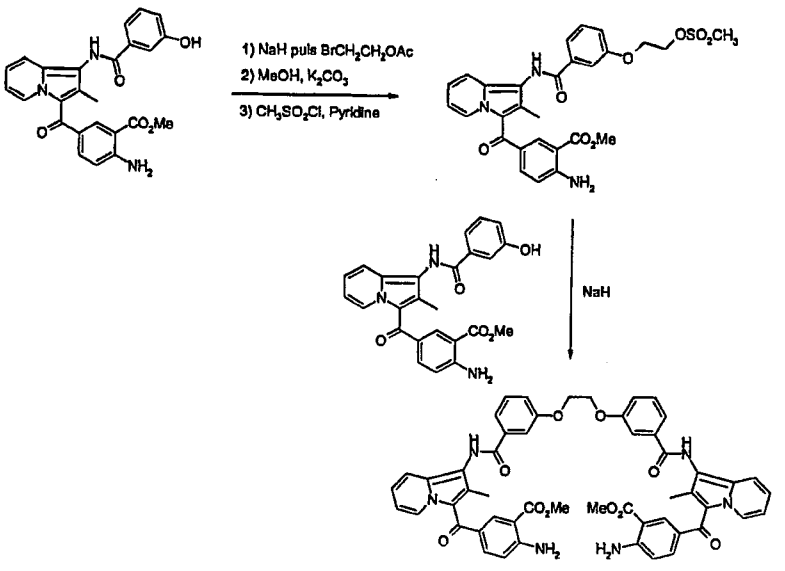
Illustrations de cas où R_1 = halogène :

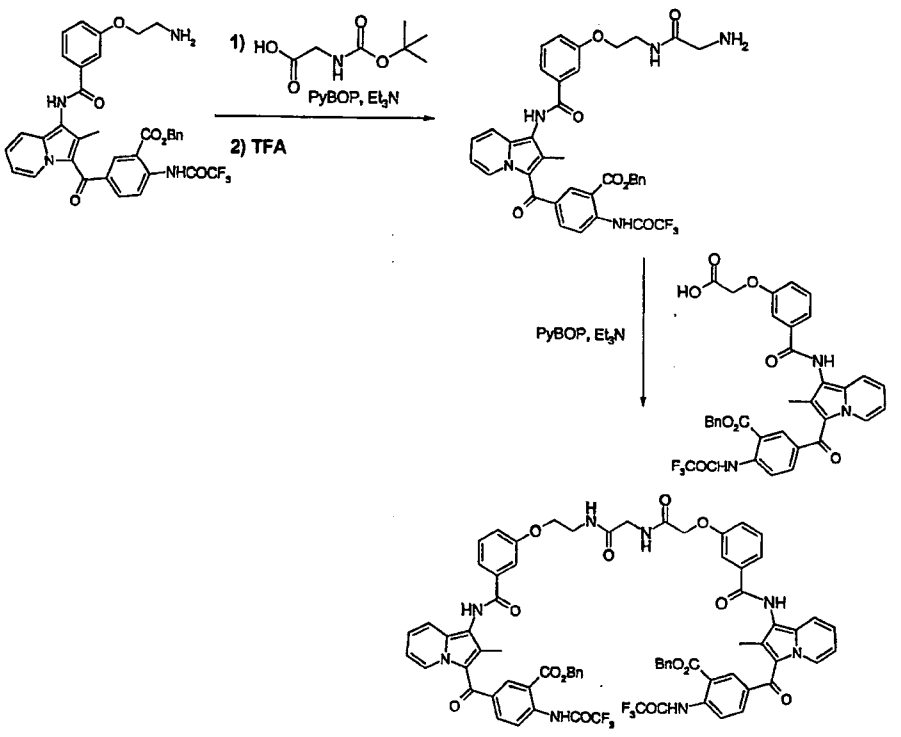


Méthode VI) On peut aussi obtenir un homodimère en réalisant les réactions décrites dans les méthodes ci-dessus sur un seul composé M_1-W (en jouant sur la stœchiométrie des réactifs M_1-W et U-L-U'), puis faire réagir l'intermédiaire M_1-L-U' obtenu avec un deuxième composé M_2-W (M_2 identique à M_1) :



Ilustration de cas d'homodimérisation en deux étapes :





Méthode VII) On peut obtenir un hétérodimère en réalisant les réactions décrites dans les méthodes ci-dessus sur un seul composé de formule M_1-W (en jouant sur la stœchiométrie des réactifs M_1-W et U-L-U') puis faire réagir l'intermédiaire obtenu M_1-L-U' avec un deuxième composé de formule M_2-W (différent du premier) pour obtenir un hétérodimère soit de type homogène (chaque unité monomère appartient à la

même famille indolizine X = C-R_2 ou imidazo[1,5-*a*]pyridine X = N) soit de type hétérogène (une unité monomère appartient à la famille indolizine X = C-R_2 et l'autre à la famille imidazo[1,5-*a*]pyridine X = N).

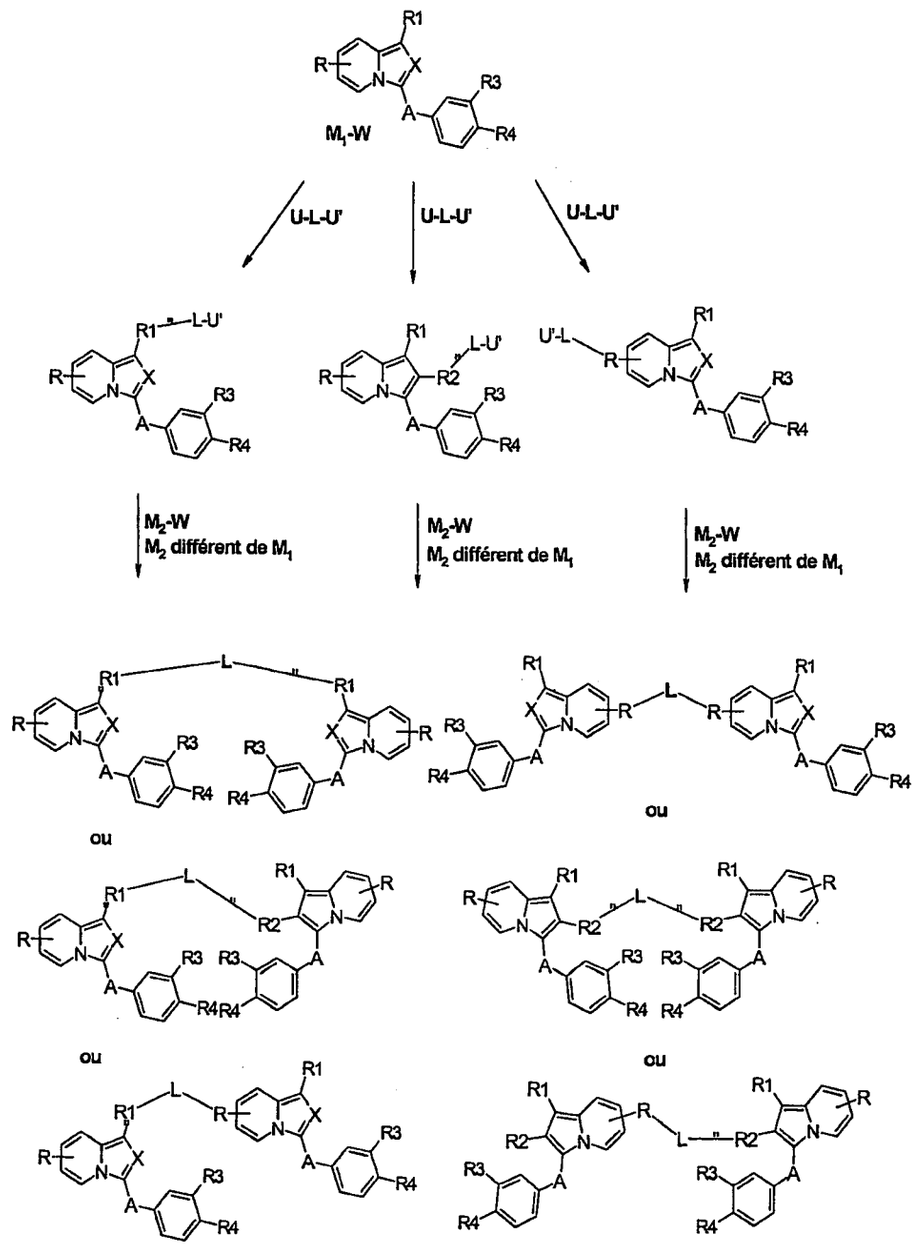
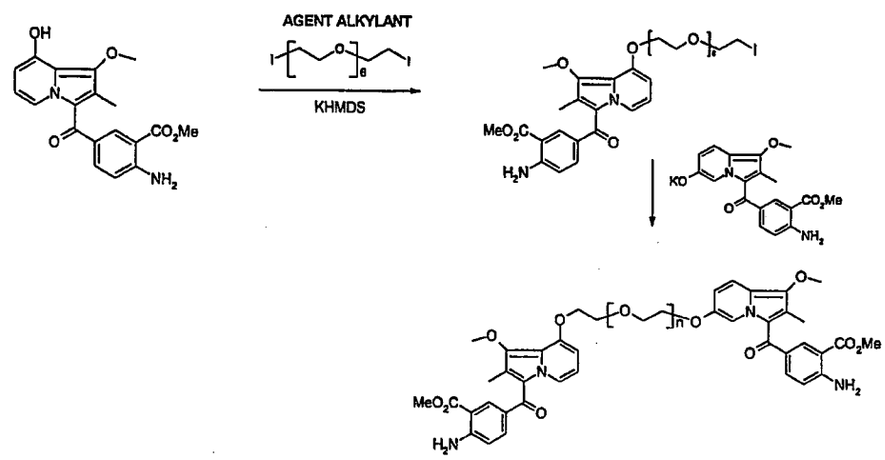
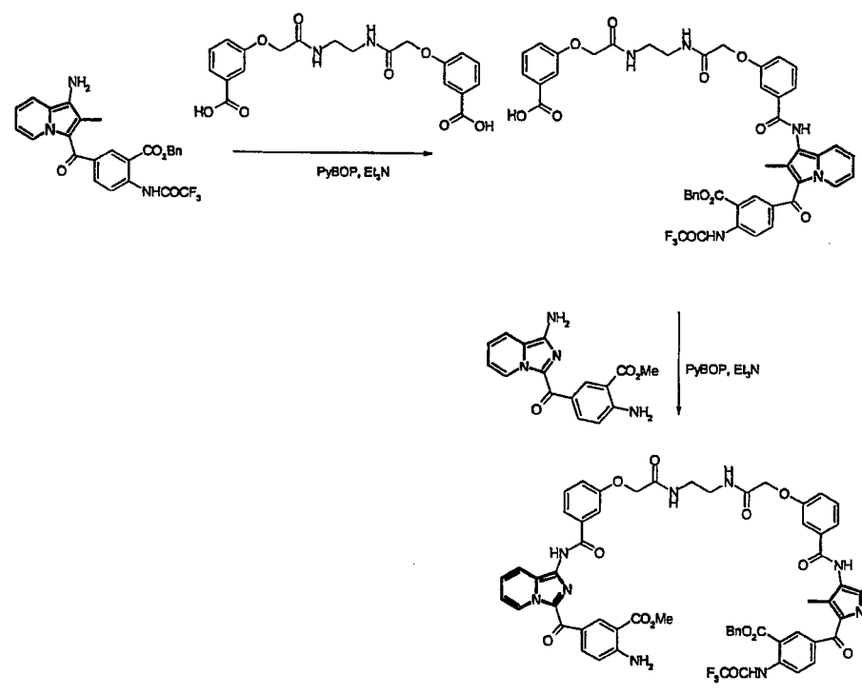


Illustration de préparation d'hétérodimères :

Cas d'un hétérodimère homogène :

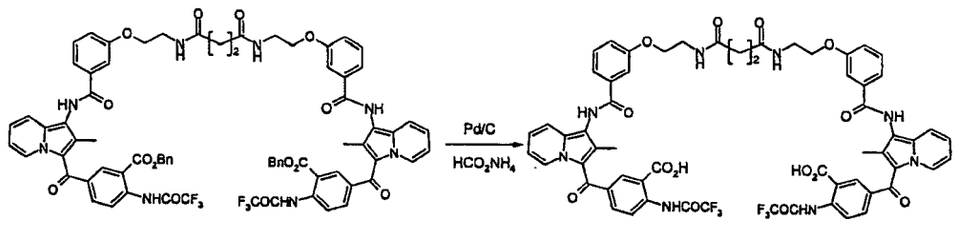


Cas d'un hétérodimère hétérogène :

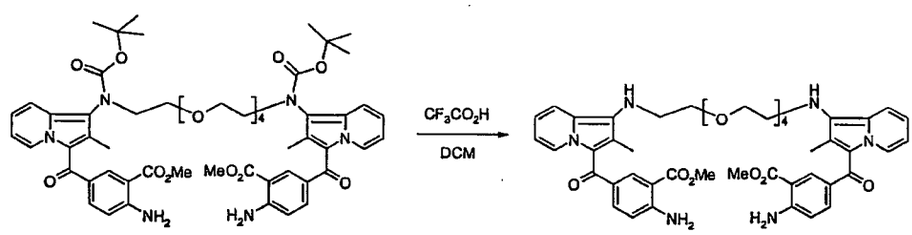


Après l'étape de dimérisation réalisée selon une des méthodes décrites ci-dessus, on réalise une ou plusieurs étapes de déprotections adéquates pour obtenir l'agoniste cible.

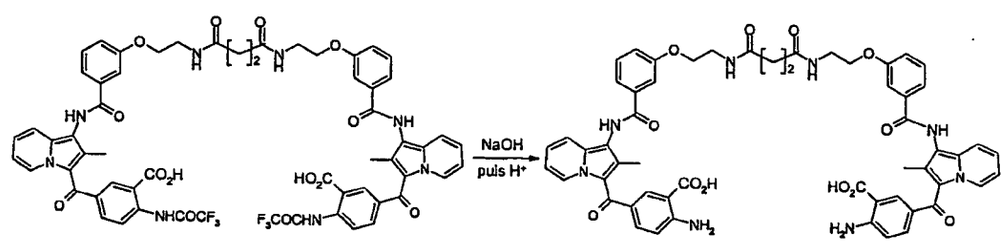
Lorsque R, R_1, R_3 et/ou R_4 possèdent une fonction ester de benzyle, une réduction avec du palladium sur charbon en présence d'un donneur d'hydrogène tel que de formiate d'ammonium permet d'obtenir l'acide carboxylique tel qu'illustré ci-dessous :

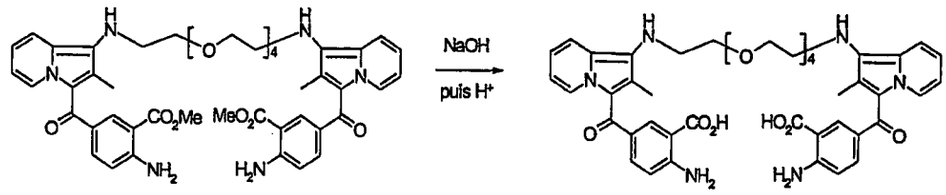


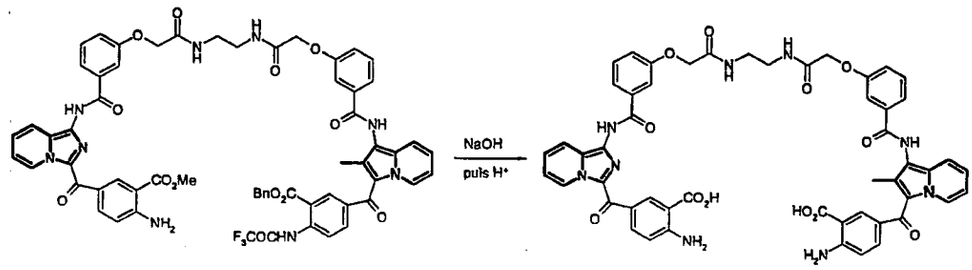
Lorsque R, R_1, R_3 et/ou R_4 possèdent une fonction carbamate de *tert*-butyle, une déprotection avec un acide tel que l'acide trifluoroacétique fournit l'amine tel qu'illustré ci-dessous :



Lorsque R, R_1, R_3 et/ou R_4 possèdent une fonction ester et/ou une fonction amido (telle qu'acétamido, trifluoroacétamido), une hydrolyse en milieu basique avec par exemple de la soude ou de l'hydroxyde de lithium suivie d'une acidification fournit les dimères cibles, comme illustré ci-dessous :







Parmi les composés objet de l'invention on peut citer :

- Sel disodique du 3,3'-{3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17-diylbis[oxy(1-méthoxy-2-méthylindolizine-8,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du diacide 3,3'-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17-diylbis{oxy[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-8,1-diyl]})benzoïque
- Sel disodique du 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosane-1,20-diylbis[oxy(1-méthoxy-2-méthylindolizine-6,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17-diylbis[oxy(1-methoxy-2-méthylindolizine-6,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosane-1,20-diylbis[oxy(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[oxyéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylèneméthylèneoxy(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique de 3,3'-{octane-1,8-diylbis[oxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[oxyéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

- Sel disodique de 3,3'-{(1,4-dioxobutane-1,4-diyl)bis[iminoéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique de 3,3'-{carbonyl bis[iminoéthane-2,1-diyloxy-3,1-phenylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{propane-1,3-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{butane-1,4-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-4,1-phenylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[oxyéthane-2,1-diyloxy-4,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{oxybis[éthane-2,1-diyloxyéthane-2,1-diyloxy-4,1-phénylène(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[oxyéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylène(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{oxybis[éthane-2,1-diyloxyéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylène(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{hexane-1,6-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylène(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{hexane-1,6-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-4,1-phénylène(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du diacide 2-amino-5-[(1-{[3-(2-{[2-({[3-({[3-(4-amino-3-carboxybenzoyl)imidazo[1,5-*a*]pyridin-1-yl]amino}carbonyl)phénoxy]acétyl}amino)éthyl]amino}-2-oxoéthoxy)benzoyl]amino}-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoïque

Ainsi les composés de l'invention présentent une activité agoniste des récepteurs des FGFs. Ils provoquent ainsi la dimérisation du récepteur et grâce à leur faible toxicité et leurs propriétés pharmacologiques et biologiques, les composés de la présente invention représentent une thérapie de choix dans les pathologies reliées à l'activation de l'angiogenèse.

L'ischémie est une diminution de la circulation artérielle dans un organe entraînant une baisse de la concentration en oxygène dans les tissus lésés. Dans les mécanismes de revascularisation post-ischémiques, deux mécanismes principaux entrent en jeu : l'angiogenèse et l'artériogenèse. L'angiogenèse est le processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires à partir de vaisseaux pré-existants. L'artériogenèse contribue au développement (augmentation en taille et en calibre) des vaisseaux collatéraux autour de la zone ischémiée ou avasculaire.

Parmi les facteurs de croissance impliqués dans ces processus de revascularisation, la famille des FGF et notamment le FGF-2 a été la plus largement décrite (Post, M. J., Laham, R., Sellke, F. W. & Simons, M. Therapeutic angiogenesis in cardiology using protein formulations. Cardiovasc Res 49, 522-31, 2001). Le FGF2 est une protéine de 18 KDalton qui induit la prolifération, la migration et la production de protéases par les cellules endothéliales en culture. Le FGF2 induit également la néovascularisation *in vivo* ainsi que le développement des vaisseaux collatéraux après ligature d'un vaisseau dans les modèles pharmacologiques.

Le FGF2 intèragit avec les cellules endothéliales par l'intermédiaire de deux classes de récepteurs, les récepteurs de haute affinité à activité tyrosine kinase (FGF-R1, -R2, -R3, -R4) et les récepteurs de basse affinité de type héparane sulfate proteoglycane situés à la surface des cellules et faisant partie intégrantes des matrices extracellulaires. Alors que le rôle paracrine du FGF2 sur les cellules endothéliales est largement décrit, le FGF2 pourrait également intervenir sur ces cellules à travers un processus autocrine : le FGF2 stimule la production d'autres facteurs angiogéniques (notamment le VEGF) (Janowska-Wieczorek, A., Majka, M., Ratajczak, J. & Ratajczak, M. Z. Autocrine/paracrine mechanisms in human hematopoiesis. Stem Cells 19, 99-107, 2001) la synthèse de protéases sur les cellules endothéliales (incluant le plasminogen activator et les métalloproteinases) nécessaires à la digestion de la matrice extracellulaire lors des processus d'angiogenèse (Carmeliet, P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. Nat Med 6, 389-95, 2000). Par ailleurs, le FGF2 présente une activité proliférative et de migration sur d'autres types cellulaires

impliqués dans la maturation des vaisseaux : cellules musculaires lisses, fibroblastes et péricytes. Ainsi, le FGF2 et ses récepteurs représentent des cibles très pertinentes pour les thérapies visant à induire les processus d'angiogenèse et d'artériogenèse (Khurana, R. & Simons, M. Insights from angiogenesis trials using fibroblast growth factor for advanced arteriosclerotic disease. Trends Cardiovasc Med 13, 116-22, 2003). Plusieurs évidences démontrent que le FGF2 est également impliqué dans la différenciation des angioblastes en cellules progénitrices endothéliales et participent ainsi à la revascularisation après une occlusion (Burger, P. E. et al. Fibroblast growth factor receptor-1 is expressed by endothelial progenitor cells. Blood 100, 3527-35, 2002).

Bien que dans la zone ischémiée les phénomènes d'hypoxie consécutifs induisent l'expression de facteur angiogéniques (notamment le VEGF et le FGF2), les processus naturels de compensation d'angiogenèse et d'artériogenèse ne sont pas souvent suffisants. Deux explications sont possibles : la production de cytokines angiogéniques est inadéquate ou leurs réponses sont atténuées. Par ailleurs, les patients nécessitant une revascularisation post-ischémique sont souvent âgés et présentent des caractéristiques pathologiques (diabètes, hypercholesterolémie...) qui limitent le rôle des cytokines angiogéniques après ischémie. Il a été montré que ces patients répondent à l'administration de cytokines angiogéniques et artériogéniques exogènes. Ainsi, les stratégies visant à augmenter la réponse des cellules de l'arbre vasculaire sont des stratégies adaptées pour augmenter la revascularisation post-ischémique et notamment cardiaque ou des artères coronaires (Freedman, S. B. & Isner, J. M. Therapeutic angiogenesis for ischemic cardiovascular disease. J Mol Cell Cardiol 33, 379-93, 2001; Freedman, S. B. & Isner, J. M. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. Ann Intern Med 136, 54-71, 2002).

Les composés présentés dans cette invention sont des agonistes puissants et sélectifs des FGFRs. Leurs capacités d'induire l'angiogenèse a été démontré *in vitro* et *in vivo.*

Une des applications des composés de l'invention est le traitement post-ischémique après occlusion au niveau cardiaque ou des artères périphériques. En ce qui concerne le traitement de l'ischémie cardiaque, un des essais cliniques les plus prometteurs est un essai où du FGF-2 était séquestré dans des micro-sphères d'alginate en présence d'héparine (Laham, R. J. et al. Local perivascular delivery of basic fibroblast growth factor in patients undergoing coronary bypass surgery: results of a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Circulation 100, 1865-71, 1999). Ces micro-sphères étaient implantées proche du foyer ischémique au

niveau du myocarde. Après 90 jours, tous les patients traités au FGF2 ne présentaient aucun symptôme cardiaque ischémique. En comparaison, dans le groupe contrôle, 3 des 7 patients possédaient à 90 jours des symptômes persistants et 2 patients ont eu recours à de la chirurgie vasculaire. De façon intéressante, le bénéfice de la thérapie était maintenu après 3 ans de suivi. Ces observations suggèrent que des composés mimant le FGF2 peuvent représenter une thérapie de choix pour le traitement des conséquences de l'ischémie cardiaque.

Trois essais cliniques sur l'injection de FGF2 dans l'artère coronaire ont été réalisés lors de traitement du rétrécissement des artères coronaires (Laham, R. J. et al. Intracoronary basic fibroblast growth factor (FGF-2) in patients with severe ischemic heart disease: results of a phase I open-label dose escalation study. J Am Coll Cardiol 36, 2132-9, 2000; Simons, M. et al. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. Circulation 105, 788-93, 2002 ; Unger, E. F. et al. Effects of a single intracoronary injection of basic fibroblast growth factor in stable angina pectoris. Am J Cardiol 85, 1414-9, 2000). Le résultat de ces trois essais montre que les infusions intra-coronaires de FGF2 sont bien tolérées et améliorent significativement l'état des patients. Ainsi, les composés décrits dans l'invention peuvent trouver une application dans le traitement des maladies associées à un rétrécissement des artères coronaires et notamment dans le traitement des angines de poitrine.

Les maladies des artères distales et notamment les artérites des membres inférieurs sont dues à l'obstruction chronique des artérioles irriguant les extrémités. Les symptômes les plus courant sont l'engourdissement, la faiblesse et des raideurs douloureuses dues à une fatigue des groupes musculaires distaux. Ces phénomènes sont la résultante d'une diminution des calibres des artères au niveau des extrémités provoquée par l'athérosclérose. Ces pathologies touchent principalement les membres inférieurs. Dans un essai clinique de phase I, des patients ayant des pathologies des artères périphériques entraînant la claudication ont reçu des injections de FGF2 (Lazarous, D. F. et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. J Am Coll Cardiol 36, 1239-44, 2000). Dans ce contexte, le FGF2 était bien toléré chez ces patients et les données cliniques suggèrent un effet bénéfique du FGF2 notamment sur l'amélioration de la marche. Ces données cliniques suggèrent que les composés de l'invention représentent un outil thérapeutique de choix pour le traitement des maladies associées à une obstruction des artères distales.

La maladie de Buerger ou thromboangéite oblitérante affecte les structures vasculaires distales et se caractérise par une artérite distale des jambes avec douleurs et ulcérations. Dans ce contexte, une induction de l'angiogenèse et de la vasculogenèse représenterait une thérapie pour cette pathologie. Les composés de ladite invention représentent une thérapie de choix pour la thromboangéite oblitérante.

Le glutamate est un transmetteur putatif des neurones des ganglions dorsaux et la bradykinine est une molécule produite durant l'inflammation pouvant activer et sensibiliser les fibres nociceptives. Dans ce contexte, le FGF2 pourrait moduler la douleur inflammatoire malgré qu'aucun effet régulateur du FGF2 sur les fibres nociceptives n'ait été démontré *in vivo*. Cependant, il a été montré que le FGF2 bloquait totalement la libération de glutamate stimulée par la bradykinine *in vitro* (Rydh-Rinder et al. (2001) Regul Pept 102:69-79). De par l'activité agoniste des récepteurs du FGF, les composés de ladite invention représenteraient un traitement de choix dans le traitement de la nociception et ainsi dans le traitement de la douleur chronique.

La neuropathie périphérique est une atteinte axonale ou démyélinisante du nerf périphérique moteur et/ou sensitif qui entraîne une désensibilisation des membres distaux. Une des conséquences de l'atteinte des nerfs peut être un mal perforant, qui est particulièrement à craindre lorsqu'il y a une atteinte importante de la sensibilité profonde car dans ce cas le poids du corps a tendance à porter toujours sur les mêmes points d'appui. Une des complications secondaires majeures du diabète est le développement chronique d'une neuropathie périphérique. Dans ce contexte, Il a été démontré que le FGF2 induisait une régénération axonale qui pourrait être une thérapie de choix dans dans le traitement de la lésion des nerfs périphériques et donc dans la neuropathie périphérique (Basic fibroblast growth factor isoforms promote axonal elongation and branching of adult sensory neurons in vitro. Klimaschewski L, Nindl W, Feurle J, Kavakebi P, Kostron H. Neuroscience. 2004;126(2):347-53). De par l'activité agoniste des récepteurs du FGF, les composés de ladite invention représenteraient un traitement de choix dans la neuropathie périphérique chez le patient sain ou diabétique.

La prolifération et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires contribuent à l'hypertrophie intimale des artères et joue ainsi un rôle prépondérant dans l'athérosclérose et dans la resténose après angioplastie et endoarterectomie. Il a été démontré qu'un facteur angiogène, le VEGF, réduisait significativement

l'épaississement de l'intima en accélérant la ré-endothélialisation (Van Belle, E., Maillard, L., Tio, F. O. & Isner, J. M. Accelerated endothelialization by local delivery of recombinant human vascular endothelial growth factor reduces in-stent intimal formation. Biochem Biophys Res Commun 235, 311-6, 1997). Ainsi, un composé comme les composés de la présente invention possédant une activité pro-angiogène représente une thérapie de choix dans le traitement de l'athérosclérose et dans l'inhibition de la resténose après angioplastie ou endoartérectomie.

Le réseau vasculaire est essentiel au développement et à la préservation des tissus. En promouvant la délivrance des nutriments, de l'oxygène et des cellules, les vaisseaux sanguins aident à maintenir l'intégrité fonctionnelle et structurale des tissus. Dans ce contexte, l'angiogenèse et la vasculogenèse permettent de préserver et de perfuser les tissus après une ischémie. Les facteurs de croissance angiogéniques comme le VEGF et le FGF2 favorisent ainsi la revascularisation pour la régénération des tissus. Les composés présentés dans l'invention pourraient représenter un traitement de choix dans le traitement pour la régénération des muscles.

Les processus de régénération musculaire sur les muscles dystrophiques ou normaux dépendent de l'apport de cytokines et de facteurs de croissance angiogéniques au niveau local (Fibbi, G., D'Alessio, S., Pucci, M., Cerletti, M. & Del Rosso, M. Growth factor-dependent proliferation and invasion of muscle satellite cells require the cell-associated fibrinolytic system. Biol Chem 383, 127-36, 2002). Il a été proposé que le système FGF était un système critique de la régénération musculaire, de la survie et de la prolifération des myoblastes (Neuhaus, P. et al. Reduced mobility of fibroblast growth factor (FGF)-deficient myoblasts might contribute to dystrophic changes in the musculature of FGF2/FGF6/mdx triple-mutant mice. Mol Cell Biol 23, 6037-48, 2003). Le FGF2 ainsi que les composés de ladite invention pourraient être exploités afin de promouvoir la régénération cardiaque. Ils amélioreraient ainsi la perfusion du myocarde après ischémie (Hendel, R. C. et al. Effect of intracoronary recombinant human vascular endothelial growth factor on myocardial perfusion: evidence for a dose-dependent effect. Circulation 101, 118-21, 2000) ainsi que la survie et la progression de myoblastes transplantés et notamment dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

L'angiogenèse est un phénomène essentiel durant la cicatrisation cutanée. Les nouveaux vaisseaux formés apportent l'oxygène et les nutriments nécessaires à la réparation tissulaire. Dans le cas de patient diabétique, la cicatrisation est un

processus lent et difficile présentant des défauts d'angiogenèse. Les FGFS font partie des facteurs de croissance les plus impliqués dans les processus d'angiogenèse durant la phase de cicatrisation. Certains FGFs sont fortements sur-régulés dans les cellules du derme après une blessure cutanée. Par leurs activités agonistes des récepteurs du FGF, les composés de ladite invention représenteraient une thérapie de choix pour le traitement de la cicatrisation chez le patient sain ou diabétique.

La transplantation de pancréas bio-artificiel est une technique très prometteuse pour le traitement de certains types de diabète. Il vient d'être clairement démontré, chez le rat diabétique, que la vascularisation dans les pancréas bio-artificiel était beaucoup plus importante quand les pancréas étaient imprégnés de microsphères portant du FGF2 (Sakurai, Tomonori; Satake, Akira, Sumi, Shoichiro, Inoue, Kazutomo, Nagata, Natsuki, Tabata, Yasuhiko. The Efficient Prevascularization Induced by Fibroblast Growth Factor 2 With a Collagen-Coated Device Improves the Cell Survival of a Bioartificial Pancreas. Pancreas. 28(3):e70-e79, April 2004). Cette revascularisation améliore ainsi la survie des pancréas bio-artificiel implantés et par conséquent la survie du greffon. Par leurs activités agonistes des récepteurs du FGF, les composés de ladite invention représenteraient une thérapie de choix dans l'amélioration de la survie du greffon de pancréas bioartificiel chez le patient diabétique et de façon plus générale dans l'amélioration de la revascularisation des greffons et par conséquent dans la survie des greffes.

La rétinite pigmentaire est une pathologie impliquant la dégénérescence progressive de la rétine caractérisée par une dégénérescence des photorécepteurs et une oblitération des vaisseaux rétiniens. Récemment Lahdenranta & al. An anti-angiogenic state in mice and humans with retinal photoreceptor cell degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A 98, 10368-73, 2001) ont proposé que des facteurs de croissance angiogéniques régulent la coordination neurale et la vascularisation associée de la rétine en fonctionnant simultanément comme facteurs de survie des photorécepteurs et comme régulateur des cellules endothéliales. Dans ce contexte, l'injection intra-vitréenne de FGF2 retarde la dégénérescence des photorécepteurs en agissant sur la survie et sur l'angiogenèse rétinienne (Faktorovich, E. G., Steinberg, R. H., Yasumura, D., Matthes, M. T. & LaVail, M. M. Basic fibroblast growth factor and local injury protect photoreceptors from light damage in the rat. J Neurosci 12, 3554-67,1992). Ces observations démontrent l'intérêt des composés décrits dans l'invention comme thérapie appropriée dans la dégénérescence rétinienne et notamment dans la

rétinite pigmentaire.

Dans le domaine de la réparation osseuse, un des besoins essentiels est de trouver des agents qui stimule la formation de l'os. Parmi les principaux facteurs de croissance, il est maintenant clairement établi que l'administration systémique de FGF2 facilite la réparation de l'os (Acceleration of fracture healing in nonhuman primates by fibroblast growth factor-2. Kawaguchi H, Nakamura K, Tabata Y, Ikada Y, Aoyama I, Anzai J, Nakamura T, Hiyama Y, Tamura M. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Feb;86(2), 875-880). L'application locale de FGF2 dans des matrices de gélatine accélère la réparation osseuse chez des primates suggérant l'utilité clinique du FGF2 dans le traitement des fractures. Par les propriétés agonistes pour les récepteurs du FGF, les composés de ladite invention pourrait représenter un traitement de choix dans la réparation osseuse.

La pré-eclampsie est une pathologie du placenta associée à un défaut de vascularisation (Sherer, D. M. & Abulafia, O. Angiogenesis during implantation, and placental and early embryonic development. Placenta 22, 1-13, 2001). Ces défauts de vascularisation seraient dus à un défaut d'angiogenèse et entraîneraient des perturbations au niveau du placenta pouvant aboutir à la mort du fœtus. Les composés de ladite invention pourraient être un traitement de choix pour pallier à un défaut d'angiogenèse dans les placentas pré-éclamptiques.

En plus des effets inducteurs de l'angiogenèse, les facteurs de croissance comme le VEGF ou le FGF2 protègent les cellules endothéliales des inducteurs intrinsèques et extrinsèques de l'apoptose. La voie de signalisation intrinsèque est activée par les mitochondries en réponse à un stress comme la déprivation ou les dommages sur l'ADN, alors que la voie de signalisation extrinsèque est induite par la liaison de facteurs pro-apoptotique comme le TNF-α ou Fas. Il est maintenant clairement décrit que le VEGF et le FGF2 sont deux facteurs de survie des cellules endothéliales (Role of Raf in Vascular Protection from Distinct Apoptotic Stimuli : A Alavi, J.D. Hood, R. Frausto, D. G. Stupack, D.A. Cheresh : Science 4 July 2003: Vol. 301. no. 5629, pp. 94-96). Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (ARDS) se caractérise par des problèmes cardio-vasculaires et neuropsychiatriques. Dans le cadre des problèmes cardio-vasculaires les patients présentent des lésions vasculaires importantes et notamment une induction de l'apoptose des cellules endothéliales élevée. Récemment, Hamacher & al. ont démontré que les fluides de lavages bronchoalvéolaires de patients atteint d'ARDS présentaient une activité pro-

apoptotique contre les cellules endothéliales micro-vasculaire de poumon (Tumor necrosis factor-alpha and angiostatin are mediators of endothelial cytotoxicity in bronchoalveolar lavages of patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Sep 1;166(5):651-6 : Hamacher J, Lucas R, Lijnen HR, Buschke S, Dunant Y, Wendel A, Grau GE, Suter PM, Ricou B.). Par leur activité anti-apoptotique sur les cellules endothéliales, les produits de ladite invention pourraient présenter un traitement de choix dans l'amélioration vasculaire des patients atteints de lésions vasculaires et notamment des patients atteints d'ARDS.

La surrégulation endogène de FGF7 (ou KGF) et de FGF18 semble être un important mécanisme pour favoriser la prolifération, la migration et la protection des follicules pileux dans des cas pathologiques ou suite à un traitement tumoral (Comprehensive Analysis of FGF and FGFR Expression in Skin: FGF18 Is Highly Expressed in Hair Follicles and Capable of Inducing Anagen from Telogen Stage Hair Follicles. Mitsuko Kawano, Akiko Komi-Kuramochi, Masahiro Asada, Masashi Suzuki, Junko Oki, Ju Jiang and Toru Imamura). Par leur activité agoniste sur les récepteurs du FGF, les composés de ladite invention pourraient présenter un traitement de choix pour la réparation et la protection des follicules pileux et dans la protection et la régulation de la croissance capillaire.

L'incidence de l'obésité et du diabète de type II est en constante augmentation et est associée à une mortalité et une morbidité accrue. Il est clairement montré que cette adiposité est stockée principalement sous forme de triglycérides. Dans ce contexte, il a été rapporté que des souris transgéniques surexprimant le FGF19 (activateur du FGFR4) possédaient un taux de métabolisme augmenté associé à à une diminution de l'adiposité (E. Tomlinson, Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity. Endocrinology. 2002 May;143(5):1741-7). De plus, des souris n'exprimant pas FGFR-4 montrait une augmentation de l'expression de l'acide biliaire associée à une augmentation de CYP7A1, une enzyme associée à la production de cet acide. Par leur activité agoniste sur les récepteurs du FGF et notamment du FGFR4, les composés de ladite invention pourraient favoriser la diminution du cholesterol associée à une diminution de l'adiposité.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a donc pour objet l'utilisation d'un composé tel que défini plus haut pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement des maladies nécessitant une activation des récepteurs FGFs.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un composé tel que défini plus haut pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement de l'ischémie cardiaque, le traitement des maladies associées à un rétrécissement ou à une obstruction des artères ou des artérites, le traitement des angines de poitrine, le traitement de la thromboangéite oblitérante, le traitement de l'athérosclérose, le traitement de l'inhibition de la resténose après angioplastie ou endoartérectomie, le traitement de la cicatrisation, le traitement pour la régénération musculaire, le traitement pour la survie des myoblastes, le traitement de la nociception et le traitement de la douleur chronique, le traitement de la neuropathie périphérique, le traitement pour l'amélioration de la survie du greffon de pancréas bioartificiel chez le patient diabétique, le traitement de la diminution du cholesterol associée à une diminution de l'adiposité, le traitement de l'amélioration de la la revascularisation des greffons et de la survie des greffes, le traitement de la dégénérescence rétinienne, le traitement de la rétinite pigmentaire, le traitement de l'ostéoarthrite, le traitement de la pré-éclampsie, le traitement des lésions vasculaire et du syndrome de détresse respiratoire aiguë, le traitement de la protection osseuse, ou le traitement de la protection des follicules pileux.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, un composé de formule M_1-L-M_2 selon l'invention ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaitée : orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, transmuqueux, locale ou rectale.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent être administrées notamment par voie orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, transmuqueux, locale ou rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent par exemple les comprimés éventuellement sécables, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, le principe actif peut être aussi sous forme de complexe d'inclusion dans des cyclodextrines, leurs éthers ou leurs esters.

La quantité de principe actif à administrer dépend, comme toujours, du degré de progression de la maladie, de l'âge et du poids du patient ainsi que de la voie d'administration.

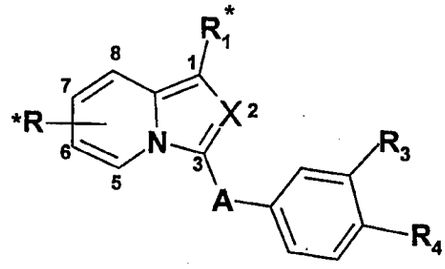
La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique telle que définie plus haut utile dans le traitement de l'ischémie cardiaque, le traitement des maladies associées à un rétrécissement ou à une obstruction des artères ou des artérites, le traitement des angines de poitrine, le traitement de la thromboangéite oblitérante, le traitement de l'athérosclérose, le traitement de l'inhibition de la resténose après angioplastie ou endoartérectomie, le traitement de la cicatrisation, le traitement pour la régénération musculaire, le traitement pour la survie des

myoblastes, le traitement de la nociception et le traitement de la douleur chronique, le traitement de la neuropathie périphérique, le traitement pour l'amélioration de la survie du greffon de pancréas bioartificiel chez le patient diabétique, le traitement de la diminution du cholesterol associée à une diminution de l'adiposité, le traitement de l'amélioration de la la revascularisation des greffons et de la survie des greffes, le traitement de la dégénérescence rétinienne, le traitement de la rétinite pigmentaire, le traitement de l'ostéoarthrite, le traitement de la pré-éclampsie, le traitement des lésions vasculaire et du syndrome de détresse respiratoire aiguë, le traitement de la protection osseuse, ou le traitement de la protection des follicules pileux.

Tableau des exemples :

M_1-L-M_2

avec M de formule générale comme ci-dessous :



Pour les exemples décrits ci-dessous, A représente un radical CO.

Lorsque R est défini comme étant un radical 8-O*, 6-O*, cela signifie que R représente un radical hydroxyle en position 8 ou 6 de l'hétérocycle. Lorsque R est défini comme étant un radical 7-CONH* cela signifie que R représente un radical amido en position 7 de l'hétérocycle.

Homodimères

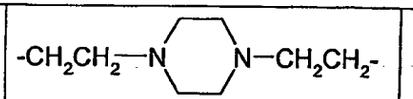
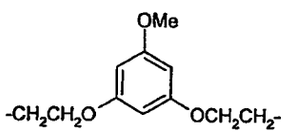
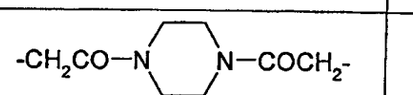
Ex	R	R1	X	R_3	R_4	L	Sel	PF (°C) ou MH^+ / RT (min)
1	8-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$	2 Na, 1,5 H_2O	265°C
2	8-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2 Na, 3,6 H_2O	201°C
3	8-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_4CH_2CH_2-$	2 Na, 5,45 H_2O	162°C
4	8-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$	2 Na, 4,8 H_2O	239°C
5	8-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, 2,5 H_2O	252°C
6	8-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$	2 Na, 7,45 H_2O	258°C

7	8-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_{11}NHCOCH_2-$	2 Na, 3,5 H_2O	220°C
8	8-O*	Ph-3-CO_2H	N	$-OCH_3$	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2 Na, 5 H_2O	209°C
9	8-O*	4-pyridine	N	$-OCH_3$	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2,4 HCl 8,6 H_2O	184°C
10	8-O*	H	N	$-OCH_3$	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2 HCl, 5 H_2O	80°C
11	6-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$	2 Na, 7,4 H_2O	181°C
12	6-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2 Na, 6 H_2O	261-270°C
13	6-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_4CH_2CH_2-$	2 Na, 5 H_2O	255-260°C
14	6-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$	2 Na, 5 H_2O	232°C
15	6-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, 6,95 H_2O	297-300°C

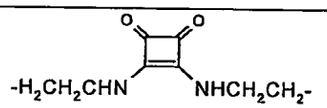
16	6-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$	2 Na, 5 H_2O	294-300°C
17	H	OCH_3	CPh-4-O*	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$	2 Na, 7,5 H_2O	174°C
18	H	OCH_3	CPh-4-O*	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2 Na, 6,5 H_2O	168°C
19	H	OCH_3	CPh-3-O*	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$	2 Na, 2,65 H_2O	197°C
20	H	OCH_3	CPh-3-O*	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2 Na, 4,5 H_2O	198°C
21	H	O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$	2 Na, 5,5 H_2O	224°C
22	H	O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2 Na, 4 H_2O	165°C
23	H	O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_4CH_2CH_2-$	2 Na, 4 H_2O	186°C
24	H	O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$	2 Na, 5 H_2O	226°C

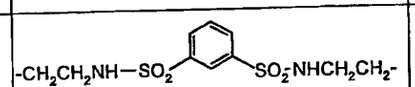
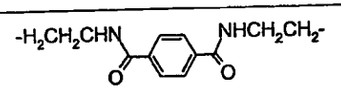
25	H	O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, 4 H_2O	244°C
26	H	O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$	2 Na, 4 H_2O	277°C
27	H	$-OCH_2Ph-3-O^*$	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, 2,65 H_2O	188°C
28	H	$-OCH_2Ph-4-O^*$	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, 3 H_2O	247°C
29	H	$-OCH_2Ph-4-O^*$	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_8-$	2 Na, 3,5 H_2O	239°C
30	H	$-OCH_2Ph-3-O^*$	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Na, 3 H_2O, + 1 acétone	296°C
31	H	O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Na, 3 H_2O	320°C
32	H	O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_3NHCOCH_2-$	2 Na, 5 H_2O	264°C
33	H	NH*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_4CH_2CH_2-$	2 Na, 4 H_2O	193°C

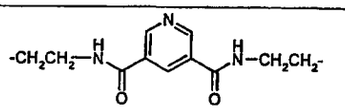
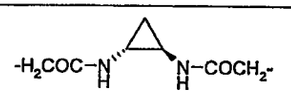
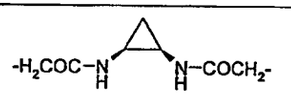
34	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_8-$	2 Na, 5 H_2O + 0,35 DMF 263°C
35	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2 Na, 5 H_2O, + 0,5 acétone 252°C
36	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_4CH_2CH_2-$	2 Na, 5 H_2O, + 0,6 acétone 267-269°C
37	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$	2 Na, 4,95 H_2O 312-314°C
38	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, 5 H_2O, + 0,5 acétone 300-310°C
39	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$	2 Na, 5 H_2O, + 0,3 acétone 334-337°C

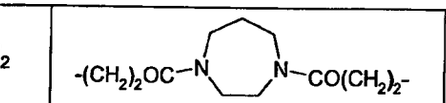
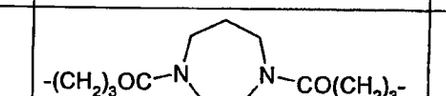
40	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Na, 5 H_2O	326-328°C
41	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Na, 5 H_2O + 0,3 acétone	257-259°C
42	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2NHCO-(CH_2)_2CONHCH_2CH_2-$	2 Na, 5 H_2O	355-361°C
43	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2NHCONHCH_2CH_2-$	2 Na, 4 H_2O	354-359°C
44	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Na, 5 H_2O	339-354°C
45	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_3NHCOCH_2-$	2 Na, 4 H_2O	358-360°C
46	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_4NHCOCH_2-$	2 Na, 5 H_2O	343°C
47	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Na, 6 H_2O	346-357°C

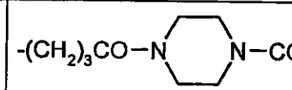
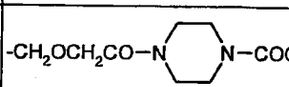
48	7-CONH*	-Ph-3-CO_2H	N	OCH_3	NH_2	-$CH_2CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4$ $OCH_2CH_2CH_2$-	2 Na, 8 H_2O	290-293°C
49	7-CONH*	-Ph-3-CO_2H	N	OCH_3	NH_2	-$CH_2CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_2$ $OCH_2CH_2CH_2$-	2 Na, 8,5 H_2O 0,2 acétone	213°C
50	7-CO_2H	-Ph-3-CONH*	N	OCH_3	NH_2	-$(CH_2)_9$-	2 Na, 4,5 H_2O	348-355°C
51	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	-$(CH_2)_2$-	2 Na, 6,35 H_2O	286°C
52	H	-NHCOPh-3-O*	N	CO_2H	NH_2	-$(CH_2)_8$-	2Na, 4,95 H_2O	249°C
53	H	-NHCOPh-3-O*	N	CO_2H	NH_2	-$CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2$-	2 Na, 7,5 H_2O	281-286°C
54	7-CO_2H	-NHCOPh-3-O*	N	OCH_3	NH_2	-$(CH_2)_8$-	2 Lys	RT=15,34 min (Méthode A)
55	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2	-$CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2$-	2 HCl	223°C
56	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2	-$CH_2CONHCH_2CH(NMe_2)CH_2$- $NHCOCH_2$-	2 HCl 4,5 H_2O	183°C

57	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2	$-CH_2CONHCH_2CH(CH_2NMe_2)-CH_2NHCOCH_2-$	3 HCl 7,5 H_2O	194°C
58	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2	$-CH_2CONHCH_2CH(OH)-CH_2NHCOCH_2-$	2 HCl 7 H_2O	202°C
59	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2	$-CH_2CH_2N(Me)CH_2CH_2N(Me)CH_2CH_2-$	2 HCl 1,5 acétone	238°C
60	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2	$-CH_2CH_2N(Bn)CH_2CH_2N(Bn)CH_2CH_2-$	2 HCl 6,95 H_2O	217°C
61	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2	$-CH_2CH_2N(Me)CH_2CH_2N(Me)CH_2CH_2-$	2 HCl 8 H_2O	215°C
62	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2		2 HCl	217°C
63	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2	$-CH_2CH_2NHCOCONHCH_2CH_2-$	-	225°C
64	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Na, 5 H_2O	290-297°C
65	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CON(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)COCH_2-$	2 Na, 11 H_2O	296-300°C

66	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$	2 Na, 7 H_2O	292-294°C
67	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, 4,5 H_2O	308-310°C
68	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$	2 Na, 5 H_2O	320-322°C
69	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_3-$	2 Na, 7,5 H_2O	283°C
70	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_2-$	2 Na, 4,95 H_2O	306°C
71	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	H	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Na, 4,2 H_2O	330-339°C
72	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Na 8 H_2O	308°C
73	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2NHCOCH_2CONH-CH_2CH_2-$	2 Na 7 H_2O	289°C
74	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Lys 6 H_2O	224°C

75	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Lys 8 H_2O	214°C
76	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CON(Me)CH_2CH_2-$ $N(Me)COCH_2-$	2 Lys	MH+= 1027 RT=11,22 min (Méthode A)
77	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Na 6,5 H_2O	305°C
78	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Na 7,5 H_2O	297°C
79	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONHCH_2NHCOCH_2-$	2 Lys 10 H_2O	209°C
80	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2N(Me)CH_2CH_2N(Me)$ CH_2CH_2-	2 Lys 9 H_2O	198°C
81	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2CON(CH_3)CH_2CH_2$ $N(CH_3)COCH_2CH_2-$	2 Lys	MH^+ =871,43 RT=1,24 min (Méthode B)
82	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2CON(CH_3)CH_2CH_2$ $(OCH_2CH_2)_2N(CH_3)COCH_2CH_2-$	2 Lys	MH^+ = 959,51 RT=1,30 min (Méthode B)
83	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2CON(CH_3)CH_2CH_2$ $OCH_2CH_2N(CH_3)COCH_2CH_2-$	2 Lys	MH+ = 915,46 RT=1,28 min (Méthode B)

84	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Lys	MH+= 883,45 RT=1,26 min (Méthode B)
85	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2CON(CH_3)(CH_2)_8$ $N(CH_3)COCH_2CH_2-$	2 Lys	MH^+ = 955,54 RT=1,50 min (Méthode B)
86	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2CON(CH_3)CH_2CH_2$ $CH_2N(CH_3)COCH_2CH_2-$	2 Lys	MH+ = 885,50 RT=1,49 min (Méthode B)
87	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_3CON(CH_3)CH_2CH_2$ $(OCH_2CH_2)_2N(CH_3)CO(CH_2)_3-$	2 Lys	MH+= 987,58 RT=1,32 min (Méthode B)
88	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_3CON(CH_3)$ $(CH_2)_8N(CH_3)CO(CH_2)_3-$	2 Lys	MH+= 983,62 RT=1,47 min (Méthode B)
89	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_3CON(CH_3)$ $(CH_2)_6N(CH_3)CO(CH_2)_3-$	2 Lys	MH+= 955,58 RT=1,39 min (Méthode B)
90	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_3CON(CH_3)CH_2CH_2$ $OCH_2CH_2N(CH_3)CO(CH_2)_3-$	2 Lys	MH+=943,51 RT=1,35 min (Méthode B)
91	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_3CON(CH_3)$ $(CH_2)_2N(CH_3)CO(CH_2)_3-$	2 Lys	MH+= 899,52 RT=1,32 min (Méthode B)
92	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Lys	MH+= 911,48 RT=1,29 min (Méthode B)

93	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2OCH_2CON(CH_3)CH_2CH_2$ $(OCH_2CH_2)_2N(CH_3)COCH_2OCH_2-$	2 Lys	MH+= 991,54 RT=1,33 min (Méthode B)
94	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2OCH_2CON(CH_3)(CH_2)_8$ $N(CH_3)COCH_2OCH_2-$	2 Lys	MH+= 987,53 RT=1,50 min (Méthode B)
95	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2OCH_2CON(CH_3)(CH_2)_6$ $N(CH_3)COCH_2OCH_2-$	2 Lys	MH+= 959,50 RT=1,40 min (Méthode B)
96	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2OCH_2CON(CH_3)(CH_2)_3$ $N(CH_3)COCH_2OCH_2-$	2 Lys	MH+ = 917,57 RT=1,43 min (Méthode B)
97	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Lys	MH+= 897,35 RT=1,36 min (Méthode B)
98	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Lys	MH+= 901,54 RT=1,43 min (Méthode B)
99	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_4CON(CH_3)$ $(CH_2)_3N(CH_3)CO(CH_2)_4-$	2 Lys	MH+= 941,65 RT=1,53 min (Méthode B)
100	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_2CON(CH_3)$ $(CH_2)_6N(CH_3)CO(CH_2)_2-$	2 Lys	MH+= 926,17 RT=1,73 min (Méthode C)
101	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2OCH_2CON(CH_3)CH_2CH_2-$ $OCH_2CH_2N(CH_3)COCH_2OCH_2-$	2 Lys	MH+= 947,37 RT=1,33 min (Méthode B)

102	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_4CON(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)CO(CH_2)_4-$	2 Lys	MH+= 927,63 RT=1,45 min (Méthode B)
103	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_3CON(CH_3)(CH_2)_3N(CH_3)CO(CH_2)_3-$	2 Lys	MH+= 913,61 RT=1,45 min (Méthode B)
104	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2OCH_2CON(CH_3)CH_2CH_2-N(CH_3)COCH_2OCH_2-$	2 Lys	MH+= 903,56 RT=1,38 min (Méthode B)
105	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONHCH_2CONHCH_2CH_2-$	2 Na, 6,2 H_2O	313-318°C
106	H	-Ph-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, 4 H_2O	257°C
107	H	-Ph-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$	2 Na, 4 H_2O	245°C
108	H	-Ph-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, 4 H_2O	258°C
109	H	-Ph-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$	2 Na, 2,5 H_2O	236°C
110	H	-Ph-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Na, 4 H_2O	237°C

111	H	-Ph-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_6NHCOCH_2-$	2 Na, 5 H_2O	224°C
112	H	-Ph-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_6NHCOCH_2-$	2 Na, 3 H_2O	241°C
113	H	-Ph-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Na, 6 H_2O	279°C
114	6-OCH_2-CH_2NH*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-COCH_2OCH_2CONHCH_2-$ $CH_2NHCOCH_2OCH_2CO-$	2 Lys	MH+=1023,41 RT=1,44 min (Méthode B)
115	6-OCH_2-CH_2NH*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-COCH_2OCH_2CONHCH_2CH_2O$ $CH_2CH_2NHCOCH_2OCH_2CO-$	2 Lys	MH+= 1067,42 RT=1,48 min (Méthode B)
116	6-OCH_2-CH_2NH*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-COCH_2OCH_2CONH(CH_2CH_2O)_2-$ $CH_2CH_2NHCOCH_2OCH_2CO-$	2 Lys	MH+= 1111,46 RT=1,46min (Méthode B)

Hétérodimères

Ex	R	R_1	X	R_3	R_4	L	Sel	PF (°C)
117	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Na, 6 H_2O	278°C
	H	-NHCOPh-3-O*	N	CO_2H	NH_2			
118	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Lys, 9,5 H_2O	213°C
	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2			
119	H	-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$	2 Na, 4,5 H_2O	280°C
	8-O*	$-OCH_3$	CCH_3	CO_2H	NH_2			
120	8-O*	$-OCH_3$	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$	2 Na, 6,4 H_2O 0,1 acétone	274°C
	6-O*	$-OCH_3$	CCH_3	CO_2H	NH_2			
121	H	-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$	2 Na, 8 H_2O	196°C
	H	$-OCH_3$	CPh-4-O*	CO_2H	NH_2			

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

Dans ce qui suit :

- Les spectres de masses ont été enregistrés sur des appareils de chromatographie (Alliance 2695 Waters, détecteur PDA) et couplés à un spectromètre de masse (ZQ Waters ou Tof Waters). Les séparations chromatographiques sont réalisées en phase inverse C18 à pH=7 ou à pH=3. Les produits détectés en spectrométrie de masse sont ionisés en électrospray positif (ES+).

Les produits caractérisés par leur masse (MH^+) et leur temps de rétention (RT) ont été analysés soit par :

- la **Méthode A :** les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil de chromatographie (Agilent série 1100) couplé à un spectromètre de masse (MSD Agilent série 1100). Les séparations chromatographiques sont réalisées en phase inverse C18 à pH=7 selon les conditions suivantes :

- Colonne : X terra MS C18 (2.1x50 mm) 3.5 µm
- Eluant A : tampon acétate d'ammonium pH=7.0 (10mM)
- Eluant B : acétonitrile
- Gradient : 0% à 90% de B en 30 min
- Débit : 0.4 ml/min
- Injection : 2 µl – solution à 0.5mg/ml dans le DMSO
- Détection UV : 220 nm.
- Température colonne : 30°C

Les produits détectés en spectrométrie de masse sont ionisés en électrospray positif (ES+).

- la **Méthode B :** les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil de chromatographie (Waters 1525) couplé à un spectromètre de masse (Electrospray time-of flight mass spectrometer Waters LCT). Les séparations chromatographiques sont réalisées en phase inverse C18 selon les conditions suivantes :

- Colonne : YMC-Pack J'Sphere ODS H80, (33 x 2,1 mm) 4µm, 80Å
- Eluant A : 0,05% acide trifluoroacétique aqueux
- Eluant B : 0,05% acide trifluoroacétique dans l'acétonitrile

- Gradient : 5% B à 95% B en 3,4 minutes
- Débit : 1 ml/min
- Injection : 1 µl (solution à 10 mM dans le DMSO)
- Détection UV : 220 et 254 nm
- Température colonne : température ambiante

Les produits détectés en spectrométrie de masse sont ionisés en électrospray positif (ES+).

- la **Méthode C :** les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil de chromatographie (Waters 2795) couplé à un spectromètre de masse (Electrospray quadrupole mass spectrometer (Waters Ultima). Les séparations chromatographiques sont réalisées en phase inverse C18 selon les conditions suivantes :
  - Colonne : YMC-Pack J'Sphere ODS H80, (33 x 2,1 mm) 4µm, 80Å
  - Eluant A : 0,1% acide formique aqueux
  - Eluant B : 0,08% acide formique dans l'acétonitrile
  - Gradient : 5% B à 95% B en 2,5 minutes
  - Débit : 1,3 ml/min
  - Injection : 20 µl (solution à 2 mM dans le DMSO)
  - Détection UV : 220 et 254 nm
  - Température colonne : température ambiante

Les produits détectés en spectrométrie de masse sont ionisés en électrospray positif (ES+).

- la **Méthode D :** les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil de chromatographie (Agilent série 1100) couplé à un spectromètre de masse (MSD Agilent série 1100). Les séparations chromatographiques sont réalisées en phase inverse C18 selon les conditions suivantes :
  - Colonne : YMC-Pack J'Sphere ODS H80, (20 x 2,1 mm) 4µm
  - Eluant A : 0,05% acide trifluoracétique aqueux
  - Eluant B : acétonitrile

- Gradient : 96% A à 95% B en 2 minutes, 95% B jusqu'à 2.40 min puis 96 % A à 2.45 min
- Débit : 1 ml/min
- Injection : 2 µl – solution à 0.5mg/ml dans le DMSO
- Détection UV : DAD 220, 254, 324 nm.
- Température colonne : 30°C

Les produits détectés en spectrométrie de masse sont ionisés en électrospray positif (ES+).

- Les points de fusion sont déterminés sur l'appareil Büchi B-540.
- Les spectres RMN du proton ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre AVANCE 250 BRUKER et AVANCE 400 BRUKER. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au DMSO utilisé comme référence interne. Les abréviations utilisées pour la multiplicité des signaux sont respectivement : s, d, t, q et m pour singulet, doublet, triplet, quadruplet et multiplet. Les spectres RMN-^{1}H sont effectués dans le $(CD_3)_2SO$.
- Les purifications par chromatographie flash ont été effectuées à l'aide de silice Merck 60 (15 - 40 µm). Les purifications par chromatographie d'exclusion stérique ont été effectuées à l'aide sur gel Sephadex™ LH20 Amersham Biosciences.

<u>Exemple 1</u> : Sel disodique du 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosane-1,20-diylbis[oxy(1-méthoxy-2-méthylindolizine-8,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

Etape A : 3-(Benzyloxy)-2-(chlorométhyl)pyridine

On ajoute 25,2 ml de chlorure de thionyle à la solution de 40 g (0,19 mole) de 3-(benzyloxy)-2-(hydroxyméthyl)pyridine (CAS 6059-29-6 ; Desideri, N; Sestili, I; Manarini, S; Cerletti, C; Stein ; *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*; 26 (4) 1991; 455-460) dans 265 ml de dichlorométhane. La solution est agitée à température ambiante sous azote, puis concentrée à sec. Le résidu obtenu est mis en solution dans l'eau. On ajoute du bicarbonate de sodium jusqu'à obtention d'une solution à pH neutre. La solution aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium anhydre puis concentrée à sec. On obtient 41 g (95 %) d'une huile marron.

MH^+ = 234,2

Etape B : 3-(Benzyloxy)-2-(méthoxyméthyl)pyridine

A la solution de méthylate de sodium préparée par ajout de 5,2 g (0,23 mole) de sodium à 150 ml de méthanol, on ajoute la solution de 41 g (0,18 mole) de la 3-(benzyloxy)-2-(chlorométhyl)pyridine dans 100 ml de méthanol. Après chauffage à reflux pendant 3 heures sous azote, la solution est concentrée à sec. L'huile obtenue est reprise dans l'eau et extraite à l'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium anhydre puis concentrée à sec. On obtient 39 g (97%) d'une huile marron.

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250 MHz] : 8.15 (1H, d), 7.30-07.55 (7H, m), 5.22 (2H, s), 4.55 (2H, s), 3.31 (3H, s).

Etape C : 8-(Benzyloxy)-1-méthoxy-2-méthylindolizine

Le mélange de 17,2 g (75,0 m.moles) de 3-(benzyloxy)-2-(méthoxyméthyl)pyridine, 17,4 g (0,19 mole) de chloroacétone et 16,3 g (0,19 mole) de bromure de lithium dans 140 ml d'acétonitrile est chauffé à reflux pendant 24 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau et on lave la phase aqueuse à deux reprises avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est concentrée à sec pour donner 22,9 g d'une huile marron.

A la solution de la pyridine quaternisée dans 260 ml d'acétonitrile chauffée à reflux, on ajoute 29 ml (0,19 mole) de triéthylamine. La solution est chauffée à reflux pendant 3 heures puis concentrée à sec. On reprend le résidu dans l'eau et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 14,3 g d'une huile verte utilisée tel quelle dans l'étape d'acylation.

MH+ = 268,2

Etape D : 5-{[8-(Benzyloxy)-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl]carbonyl}-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de méthyle

A la solution de 13,2 g (49,4 m.moles) de 8-(benzyloxy)-1-méthoxy-2-méthylindolizine dans 165 ml de dichlorométhane, on ajoute 4,4 ml (54,3 m.moles) de pyridine puis 15,0 g (48,4 m.moles) de 5-(chlorocarbonyl)-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de méthyle (décrit dans la demande de brevet WO2003084956) sous argon. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante

pendant 3 heures. On dilue avec du dichlorométhane et on lave cette solution organique avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on la sèche sur sulfate de sodium. Après concentration sous pression réduite, le solide obtenu est repris dans l'éthanol, filtré et lavé à l'éthanol pour fournir 16,2 g (61%) d'une poudre orange.

MH^+ = 541,5 ; point de fusion : 214 °C

Etape E : 2-Amino-5-{[8-(benzyloxy)-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl]carbonyl}benzoate de méthyle

On ajoute 1,15 g (8,33 m.moles) de carbonate de potassium à la solution de 0,90 g (1,67 m.mole) de 5-{[8-(benzyloxy)-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl]carbonyl}-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de méthyle dans 100 ml de méthanol et 100 ml de dichlorométhane. Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 heures. Le précipité jaune formé est filtré, lavé abondamment à l'eau et séché pour fournir 0,61 g (83%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 445,5 ; point de fusion : 174 °C

Etape F : 2-Amino-5-[(8-hydroxy-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle

Le mélange de 2,0 g (4,5 m.moles) de 2-amino-5-{[8-(benzyloxy)-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl]carbonyl}benzoate de méthyle et de 0,42 g (6,75 m.moles) de formiate d'ammonium en présence de 1,0 g de palladium sur charbon (10%) dans 20 ml de N,N-diméthylformamide, est agité pendant 12 heures à température ambiante sous argon. On filtre le mélange sous azote et on le concentre à sec pour obtenir 1,51 g d'une huile rouge. Le produit se dégrade au contact de l'air.

MH+ = 355,3

Etape G : 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosane-1,20-diylbis[oxy(1-méthoxy-2-méthylindolizine-8,3-diyl)carbonyl]}bis(6-aminobenzoate de méthyle)

A la solution de 1,30 g (3,66 m.moles) de 2-amino-5-[(8-hydroxy-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle dans 12 ml de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte 8,0 ml (4,02 m.moles) d'hexaméthyldisilylamidure de potassium (solution 0,5 M dans toluène) à –20 °C sous argon. On observe la formation d'un précipité rouge. On laisse revenir le mélange à température ambiante et on ajoute 6 ml de *N,N*-diméthylformamide puis 1,0 g (1,83 m.mole) de 1,20-diiodo-3,6,9,12,15,18-

hexaoxaicosane (Exemple R1). On agite la solution à 40°C pendant 18 heures. On verse le milieu réactionnel dans une solution d'acide chlorhydrique (1 M) et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane). On obtient 0,92 g (50 %) d'un solide vert.

MH^+ = 999,8 ; point de fusion : 199°C

Etape H : Sel disodique du 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosane-1,20-diylbis[oxy(1-méthoxy-2-méthylindolizine-8,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

On ajoute 1,35 ml de soude (1 M) à la solution de 0,45 g (0,45 m.mole) du dimère obtenu dans l'étape E ci-dessus dans 4,5 ml de 1-méthyl-2-pyrolidinone. On agite la solution à température ambiante pendant 2 jours. On verse le milieu réactionnel dans 150 ml d'acétone. Le précipité jaune est filtré et séché pour fournir 356 mg d'une poudre jaune (sel disodique, 1,5 H2O).

point de fusion : 265°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 8.61 (2H, d), 8.15 (2H, d), 7.30-8.00 (4H, large s), 7.36 (2H, d), 6.53-6.61 (4H, m), 6.38 (2H, dd), 4.20-4.25 (4H, m), 3.83-3.87 (4H, m), 3.78 (6H, s), 3.63-3.67 (4H, m), 3.47-3.57 (16H, m), 1.94 (6H, s).

Exemples 2 à 6

En suivant les procédés décrits dans les Etapes G et H de l'**Exemple 1**, on prépare les **Exemples 2 à 6** par dimérisation du 2-amino-5-[(8-hydroxy-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (Etape F de l'**Exemple 1**) avec les dérivés diiodés adéquats (Exemples R2 à R6).

Exemple 7 : Sel disodique du 3,3'-{undécane-1,11-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy(1-méthoxy-2-méthylindolizine-8,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

Etape A : 2-Amino-5-{[8-(2-*tert*-butoxy-2-oxoéthoxy)-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl]carbonyl}benzoate de méthyle

A la solution de 1,50 g (4,23 m.moles) de 2-amino-5-[(8-hydroxy-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (Etape F de l'**Exemple 1**) dans 15 ml de tétrahydrofurane à –20 °C sous argon, on ajoute goutte à goutte 5,4 ml (9,31 m.moles) d'hexaméthyldisilylamidure de potassium (solution 0,5 M dans toluène) puis

0,69 ml (4,66 m.moles) de 2-bromoacétate de *tert*-butyle. On agite pendant 2 heures en laissant revenir le mélange à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de potassium et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par flash chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/méthanol = 100/0 à 90/10). On obtient 1,26 g (64 %) d'une poudre jaune.

MH^+ = 469,5 ; point de fusion : 188°C

Etape B : Acide ({3-[4-amino-3-(méthoxycarbonyl)benzoyl]-1-méthoxy-2-méthylindolizin-8-yl}oxy)acétique

On agite la solution de 0,68 g (1,45 m.mole) du 2-amino-5-{[8-(2-*tert*-butoxy-2-oxoéthoxy)-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl]carbonyl}benzoate de méthyle dans 4,44 ml d'acide trifluoroacétique et 7 ml de dichlorométhane. Après 48 heures d'agitation à température ambiante, on concentre le milieu réactionnel à sec et on reprend le solide rouge obtenu dans de l'éther éthylique. On filtre le solide en suspension et on le sèche à 50°C sous vide pour obtenir 0,58 g (95%) d'une poudre orange.

MH^+ = 413,4 ; point de fusion : 164°C

Etape C : 3,3'-{Undécane-1,11-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy(1-méthoxy-2-méthylindolizine-8,3-diyl)carbonyl]}bis(6-aminobenzoate de méthyle)

A la solution de 0,66 g (1,59 m.mole) de l'acide ({3-[4-amino-3-(méthoxycarbonyl)benzoyl]-1-méthoxy-2-méthylindolizin-8-yl}oxy)acétique dans 8 ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute successivement 0,33 ml (2,38 m.moles) de triéthylamine et 0,56 g (1,75 m.mole) de TBTU (O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraméthyluronium tétrafluoroborate) puis 0,148 g (0,79 m.mole) de 1,11-diaminoundécane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sous azote pendant 3 jours, dilué avec de l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution de bicarbonate de sodium saturée puis avec une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec. Le solide obtenu est purifié par chromatographie d'exclusion stérique sur gel Sephadex® LH20 (N,N-diméthylformamide), on obtient 0,18 g (23%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 975,5

Etape D : 3,3'-{Undécane-1,11-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy(1-méthoxy-2-méthylindolizine-8,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

On ajoute 0,35 ml de soude (1 M) à la solution de 0,17 g (0,18 m.mole) du dimère obtenu dans l'étape C ci-dessus dans 1 ml de 1-méthyl-2-pyrolidinone. On agite la solution à température ambiante pendant 3 jours. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium. Le précipité jaune est filtré,séché et purifié par chromatographie FPLC sur gel C8 Kromasyl 10µ [gradient méthanol / solution aqueuse d'acétate d'ammonium 0.017 M / acétonitrile = 5/95/0 à 45/5/50]. On obtient 28 mg d'une poudre jaune

MH+ = 947,7

Etape E

A la suspension de 27 mg (0.03 m.mole) du diacide carboxylique obtenu dans l'Etape D ci-dessus dans 3 ml de méthanol, on ajoute 60 µl de soude (1 M). On concentre la solution et on reprend le solide obtenu avec de l'acétone. On filtre l'insoluble et on le sèche sous vide à 50°C pour obtenir 17 mg d'une poudre jaune (sel disodique, 3.5 moles d'eau).

point de fusion : 220°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 8.61 (2H, d), 8.14 (2H, s), 7.98 (2H, t), 7.50-8.00 (4H, large s), 7.37 (2H, d), 6.53-6.60 (4H, m), 6.35 (2H, dd), 4.67 (4H, s), 3.81 (6H, s), 3.18 (4H, dd), 1.96 (6H, s), 1.40-1.50 (4H, m), 1.20-1.30 (14H, m)

Exemple 8 : Sel disodique du diacide 3,3'-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17-diylbis{oxy[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[1,5-*a*]pyridine-8,1-diyl]})benzoïque

Etape A : 3,3'-(3,6,9,12,15-Pentaoxaheptadécane-1,17-diylbis{oxy[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-8,1-diyl]})dibenzoate de méthyle

A 1,6 g (3,83 m.moles) de 3-[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-8-hydroxyimidazo[1,5-*a*]pyridin-1-yl]benzoate de méthyle (décrit dans la demande de brevet WO2006097625) en solution dans 15 ml de *N,N*-diméthylformamide à 0°C, on ajoute 0.2 g (4,60 m.moles) d'hydrure de sodium (60% en dispersion dans l'huile) par portion, puis au bout de 10 minutes 0,25 g (1,92 m.mole) du 1,17-diiodo-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane (Exemple R2). On agite à 60°C pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est versé dans une solution d'acide chlorhydrique (0,1 M). Le précipité est

filtré, lavé à l'eau puis séché à 50°C sous vide. Après purification par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/acétone = 95/5 à 75/25), on obtient 0,6 g (29%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 1081,7 ; point de fusion : 80,2°C

Etape B : Diacide 3,3'-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17-diylbis{oxy[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-8,1-diyl]})benzoïque

La solution de 0,4 g (0,37 m.mole) du dimère obtenu dans l'Etape A ci-dessus dans 0,92 ml de soude (1 M) et 7,4 ml de diméthylsulfoxide, est chauffée à 100 °C pendant 5 minutes. Après refroidissement, elle est coulée dans 200 ml d'eau contenant 0,13 g d'hydrogénosulfate de potassium. Le précipité obtenu est filtré, lavé et séché sous vide à 50°C. On obtient 0,36 g (92%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 1053,4

Etape C

On ajoute 0,60 ml de soude (1 M) à la solution de 0,323 g (0,31 m.mole) du dimère obtenu dans l'étape B ci-dessus dans 30 ml de méthanol. On agite la solution à température ambiante pendant 30 minutes. Le solide obtenu est repris dans l'acétone, filtré et séché sous vide à 50°C pour fournir 0,33 g d'une poudre jaune (sel disodique, 5 moles d'eau).

point de fusion : 209,6°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 9.33 (2H, d), 8.44 (2H, s), 8.19 (2H, s), 8.13 (2H, d), 7.87 (2H, d), 7.82 (2H, d), 7.32 (2H, dd), 7.03 (2H, dd), 6.71 (4H, m), 5.79 (4H, s), 4.20-4.30 (4H, m), 3.90 (6H, s), 3.70-3.85 (4H, dd), 3.30-3.50 (16H, m)

Exemple 9 :

En suivant les procédés décrits dans les Etapes A à C de l'**Exemple 8**, on prépare l'**Exemple 9** par dimérisation de la (4-amino-3-méthoxyphényl)(8-hydroxy-1-pyridin-4-ylimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)méthanone (composé obtenu en adaptant les protocoles décrits dans la demande de brevet WO2006097625 pour la préparation du 3-[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-8-hydroxyimidazo[1,5-*a*]pyridin-1-yl]benzoate de méthyle) avec le dérivé diiodé adéquat (Exemple R2).

Exemple 10: Chlorhydrate de la [3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17-

diylbis(oxyimidazo[1,5-*a*]pyridine-8,3-diyl)]bis[(4-amino-3-méthoxyphényl)méthanone]

Etape A : [3,6,9,12,15-Pentaoxaheptadécane-1,17-diylbis(oxyimidazo[1,5-a]pyridine-8,3-diyl)]bis[(4-amino-3-méthoxyphényl)méthanone]

En suivant le procédé décrit dans l'Etape A de l'**Exemple 8**, on prépare **l'Exemple 10** à partir de (4-amino-3-méthoxyphényl)(8-hydroxyimidazo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)méthanone (décrit dans la demande de brevet WO2006097625) avec le 1,17-diiodo-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane (Exemple R2). Après purification par chromatographie flash sur gel de silice (gradient dichlorométhane / acétone = 90/10 à 70/30), on obtient 0,93 g (27%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 813,5,

Etape B

On ajoute 0,92 ml d'éther éthylique chlorhydrique (1M) à la suspension de 0,25 g (0,31 m.mole) du dimère obtenu dans l'Etape ci-dessus dans 6 ml de méthanol. On concentre le mélange à sec, on reprend le solide dans l'éther éthylique, on le filtre et on le sèche à 50°C sous vide pour obtenir 0,22 g d'une poudre jaune (dichlorhydrate, 5 moles d'eau).

point de fusion : 209°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 9.23 (2H, d), 8.21 (2H, dd), 7.90 (2H, s), 7.74 (2H, s), 7.03 (2H, dd), 6.80 (2H, d), 6.71 (2H, d), 4.00-5.00 (4H, large s), 4.30-4.35 (4H, m), 3.80-3.90 (8H, m), 3.60-3.70 (4H, m), 3.45-3.60 (12H, m)

<u>Exemple 11</u> : Sel disodique du 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosane-1,20-diylbis[oxy(1-méthoxy-2-méthylindolizine-6,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

Etape A : 5-(Benzyloxy)-2-(méthoxyméthyl)pyridine

A la solution de méthylate de sodium préparée par ajout de 6,4 g (0,28 mole) de sodium à 150 ml de méthanol, on ajoute 50 g (0,21 mole) de la 5-benzyloxy-2-chlorométhyl-pyridine (CAS 127590-90-3 ; D. I. Scopes, N. F. Norman, D. E. Bays, D. Belton, J. Brain et *al.*, *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 490-501) en solution dans 150 ml de méthanol. Après chauffage à reflux pendant 3 heures sous azote, la solution est concentrée à sec. L'huile obtenue est reprise dans de l'acétate d'éthyle. La solution est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium anhydre puis concentrée à sec. On obtient 46 g (94%) d'une huile marron.

MH^+ = 230,1

Etape B : 6-(Benzyloxy)-1-méthoxy-2-méthylindolizine

A la suspension de 22 g (0,25 mole) de bromure de lithium et 20 ml (0,25 mole) de chloroacétone dans 250 ml d'éthanol à température ambiante, on ajoute goutte à goutte 22,5 g (0,098 mole) de 5-(benzyloxy)-2-(méthoxyméthyl)pyridine en solution dans 10 ml d'éthanol à température ambiante. Le mélange est porté à reflux pendant 17 heures, puis concentré à sec. Il est repris avec de l'acétate d'éthyle et extrait avec de l'eau. La phase aqueuse qui contient la pyridine quaternisée, est lavée avec de l'acétate d'éthyle puis concentrée à sec.

On obtient une huile marron qui est mise en solution dans un mélange de 400 ml d'acétonitrile et 13 ml d'éthanol. La solution est portée à reflux avant l'ajout goutte à goutte de 41 ml (0.30 mole) de triéthylamine. Le mélange est maintenu 2 heures 30 à reflux. Le milieu réactionnel est de couleur marron foncé homogène. Il est concentré, puis repris avec de l'acétate d'éthyle et lavé avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre, puis concentrée à sec. On obtient 12.8 g d'un solide marron vert qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

MH^+ = 268,1

Etape C : 6-{[6-(Benzyloxy)-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl]carbonyl}-2-phényl-4H-3,1-benzoxazin-4-one

A la solution de 12,8 g (47,9 m.moles) de 6-(benzyloxy)-1-méthoxy-2-méthylindolizine dans 160 ml de dichlorométhane, on ajoute 10 ml (71,8 m.moles) de triéthylamine et 15 g (52,7 m.moles) de chlorure de 4-oxo-2-phényl-4*H*-3,1-benzoxazine-6-carbonyle par portion à température ambiante et sous azote. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures puis il est filtré. Le solide obtenu est lavé avec du dichlorométhane puis de l'éther diisopropylique et séché. On obtient 17,8 g (83 %) d'une poudre orange.

MH^+ = 517,3 ; point de fusion : 224.6°C (décomposition)

Etape D : Acide 2-Amino-5-[(6-benzyloxy-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl] benzoïque

A la suspension de 2,0 g (3,87 m.moles) de 6-{[6-(benzyloxy)-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl]carbonyl}-2-phényl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one dans 15 ml de *N*-méthyle-2-pyrrolidone à température ambiante, on ajoute une solution de 2,17 g (38,7 m.moles) d'hydroxyde de potassium dans 6 ml d'eau. Le mélange est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé dans une

solution aqueuse d'acide chlorhydrique (0,1 M). Le précipité formé est filtré, lavé abondamment à l'eau puis à l'éther diisopropylique. On obtient 1,15 g (70%) d'une poudre jaune après séchage sous vide à 50°C.

MH^+ = 431,4 ; point de fusion : 246 °C (décomposition)

Etape E : 2-Amino-5-[(6-benzyloxy-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle

Au mélange de 1,19 g (2,76 m.moles) de l'acide carboxylique obtenu dans l'Etape E ci-dessus et de 0,5 g (3,59 m.moles) de carbonate de potassium dans 7,0 ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute 0,34 ml (5,53 m.moles) d'iodure de méthyle. La solution est agitée pendant 4 heures à température ambiante sous azote, puis elle est versée dans une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium saturé. Le précipité formé est filtré et lavé abondamment avec de l'eau puis de l'éther diisopropylique pour fournir 0,96 g (90 %) d'une poudre jaune après séchage.

MH^+ = 445,2 ; point de fusion : 189°C (décomposition)

Etape F : 2-Amino-5-[(6-hydroxy-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle

Le mélange de 0,95 g (2,14 m.moles) du 2-amino-5-[(6-benzyloxy-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle, 0,21 g (3,21 m.moles) de formiate d'ammonium et 0,19 g de palladium sur charbon à 10% dans 12 ml de *N,N*-diméthylformamide, est agité pendant 4 heures à température ambiante. Il est ensuite filtré et concentré à sec. Le solide obtenu est repris avec de l'éther diisopropylique, puis filtré pour fournir 0,64 g (85%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 355,3 ; point de fusion : 216 °C

Etape G : 3,3'-{3,6,9,12,15,18-Hexaoxaicosane-1,20-diylbis[oxy(1-méthoxy-2-méthylindolizine-6,3-diyl)carbonyl]}bis(6-aminobenzoate de méthyle)

A la solution de 0,77 g (1,42 m.mole) du 2-amino-5-[(6-hydroxy-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle dans 30 ml de tétrahydrofurane à –40°C, on ajoute 5,68 ml (2,84 m.moles) de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (0,5M dans toluène). Un précipité se forme. On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante puis on ajoute 20 ml de *N,N*-diméthylformamide et 0,64 g (1,41mmol) de 1,20-diiodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosane (Exemple R1). La solution est chauffée pendant 24 heures à 60°C. On coule le milieu réactionnel dans une

solution de 0,9 g d'hydrogénosulfate de potassium dans 100 ml d'eau et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec. L'huile marron obtenue est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (gradient toluène/acétate d'éthyle = 100/0 à 0/100). On obtient 0,35 g (24%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 999,4 ; point de fusion : 80°C

Etape H

On ajoute 0,41 ml de soude (1 M) à la suspension de 0,20 g (0,21 m.mole) du dimère obtenu dans l'étape F ci-dessus dans 0,5 ml de méthanol. On agite la solution à température ambiante pendant 30 minutes puis on concentre la solution à sec. Le solide obtenu est repris dans l'acétone, filtré et séché sous vide à 50 °C pour fournir 0,14 g d'une poudre jaune (sel disodique, 7,4 moles d'eau).

point de fusion : 181°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 8.89 (2H, s), 8.11 (2H, s), 7.49 (2H, d), 7.40-8.10 (4H, large s), 7.35 (2H, dd), 6.86 (2H, dd), 6.58 (2H, dd), 4.00-4.10 (4H, m), 3.81 (6H, s), 3.70-3.08 (4H, m), 3.20-3.65 (20H, m), 1.94 (6H, s)

Exemples 12 à 16

En suivant les procédés décrits dans les Etapes F à H de **l'Exemple 11**, on prépare les **Exemples 12** à **16** par dimérisation du 2-amino-5-[(6-hydroxy-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (Etape E de l'**Exemple 11**) avec les dérivés diiodés adéquats (Exemples R2 à R6).

Exemples 17 à 20

En suivant les procédés décrits dans les Etapes F à H de **l'Exemple 11**, on prépare les **Exemples 17** et **18** par dimérisation du 2-amino-5-{[2-(4-hydroxyphényl)-1-méthoxyindolizin-3-yl]carbonyl}benzoate de méthyle (composé obtenu en adaptant les protocoles décrits dans la demande de brevet WO2003084956) et les **Exemples 19** et **20** par dimérisation du 2-amino-5-{[2-(3-hydroxyphényl)-1-méthoxyindolizin-3-yl]carbonyl}benzoate de méthyle (composé obtenu en adaptant les protocoles décrits dans la demande de brevet WO2003084956) avec les dérivés diiodés adéquats (Exemples R6 et R5).

Exemple 21 : Sel disodique du 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosane-1,20-

diylbis[oxy(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

En suivant les procédés décrits dans les Etapes F et G de l'**Exemple 1**, on prépare l'**Exemple 21** par dimérisation du 2-amino-5-[(1-hydroxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (décrit dans la demande de brevet WO2003084956) avec le 1,20-diiodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosane (Exemple R1). On obtient le sel disodique (5,5 H_2O).

point de fusion : 224°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 9.06 (2H, d), 8.14 (2H, s), 7.55 (2H, d), 7.50-8.00 (4H, large s), 7.35 (2H, dd), 6.97 (2H, dd), 6.73 (2H, dd), 6.58 (2H, d), 4.05-4.15 (4H, m), 3.65-3.70 (4H, m), 3.50-3.60 (20H, m), 1.97 (6H, s)

Exemples 22 : Sel disodique du 3,3'-{3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17-diylbis[oxy(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

Etape A : 3,3'-{3,6,9,12,15-Pentaoxaheptadécane-1,17-diylbis[oxy(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(6-aminobenzoate de méthyle)

A la suspension de 148 mg (3,39 m.moles) d'hydrure de sodium (60% en dispersion dans l'huile) à température ambiante dans 14 ml de *N,N*-diméthylformamide sous argon à 0°C, on ajoute 1,10 g (3,39 m.moles) de 2-amino-5-[(1-hydroxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle par portion. Au bout de 5 minutes, on ajoute 0,85 g (1,70 m.mole) du 1,17-diiodo-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane (Exemple R2) en solution dans 1 ml de N,N-diméthylformamide. On agite le mélange à température ambiante pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est versé dans une solution saturée de bicarbonate de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (gradient dichlorométhane/acétate d'éthyle = 70/30 à 40/60). On obtient 0,82 g (60 %) d'une poudre jaune.

MH+ = 895,6

Etape B : 3,3'-{3,6,9,12,15-Pentaoxaheptadécane-1,17-diylbis[oxy(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

On ajoute 1,33 ml de soude (1 M) à la solution de 0,50 g (0,56 m.mole) du dimère obtenu dans l'étape A ci-dessus dans 4 ml de méthanol et 2 ml de 1,4-dioxane. On chauffe la solution à 80°C pendant 4 heures. La solution est concentrée à sec. Le résidu obtenu est dissout dans l'eau. On ajoute 0,2 g d'hydrogénosulfate de

potassium. Le précipité jaune formé est filtré et séché pour fournir 0,42 g (87%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 867,5

Etape C

Le produit est salifié par ajout de 0,85 ml de soude (1 M) à la suspension de 0,37 g (0,43 m.mole) du diacide carboxylique obtenu dans l'Etape B ci-dessus dans 50 ml de méthanol. La solution est concentrée à sec puis le solide obtenu est repris dans l'acétone, filtré et séché sous vide à 50°C. On obtient 0,36 g (93%) d'une poudre jaune (sel disodique , 4 H2O).

point de fusion : 165,4 °C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250 MHz] : 9.09 (2H, d), 8.16 (2H, s), 7.56 (2H, d), 7.37 (2H, dd), 7.00-8.00 (4H, large s), 6.98 (2H, dd), 6.73 (2H, dd), 6.61 (2H, d), 4.05-4.15 (4H, m), 3.45-3.70 (20H, m), 2.00 (6H, s)

Exemples 23 à 29

En suivant les procédés décrits dans les Etapes A à C de l'**Exemple 22**, on prépare les **Exemples 23 à 29** par dimérisation du 2-amino-5-[(1-hydroxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (décrit dans la demande de brevet WO2003084956) avec les agents alkylants adéquats (Exemples R3 à R9).

Exemple 30: Sel disodique de 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylèneméthylèneoxy(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

Etape A : 2-Amino-5-[(1-{[3-(2-tert-butoxy-2-oxoéthoxy)benzyl]oxy}-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle

A la solution de 0,80 g (2,47 m.moles) de 2-amino-5-[(1-hydroxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle dans 12 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 5,43 ml (2,71 m.moles) de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium à –20°C. Après 15 minutes, on ajoute 1,49 g (4,93 m.moles) de [3-(bromométhyl)phénoxy]acétate de *tert*-butyle (CAS 176673-59-9 décrit dans la demande de brevet WO2004014366) en solution dans 2 ml de tétrahydrofurane puis on chauffe le mélange à 40°C pendant 12 heures. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de potassium, on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée

sous pression réduite. Après purification par chromatographie flash sur gel de silice (gradient toluène / acétate d'éthyle = 100/00 à 60/40), on obtient 0,92 g (61%) d'une huile jaune.

MH^+ = 543,3

Etape B : Acide {3-[({3-[4-amino-3-(méthoxycarbonyl)benzoyl]-2-méthylindolizin-1-yl}oxy)méthyl]phénoxy}acétique

La solution de 0,87 g (1,60 m.mole) de 2-amino-5-[(1-{[3-(2-*tert*-butoxy-2-oxoéthoxy)benzyl]oxy}-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle dans 3,0 ml d'acide trifluoroacétique et 16 ml de dichlorométhane à température ambiante est agitée pendant 4 heures à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et on lave avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est acidifiée avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de potassium puis extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 0,69 g (88%) d'un solide vert.

MH^+ = 489,2

Etape C : 3,3'-{Ehane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylèneméthylèneoxy(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(6-aminobenzoate de méthyle)

A la solution de 0,7 g (1,43 m.mole) d'acide {3-[({3-[4-amino-3-(méthoxycarbonyl)benzoyl]-2-méthylindolizin-1-yl}oxy)méthyl]phénoxy}acétique en solution dans 5 ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute 0,4 ml (2,87 m.moles) de triéthylamine et 0,67 g (1,50 m.mole) de BOP à 0°C sous argon. Au bout de 30 minutes, on ajoute 50 µl (0,72 m.mole) d'éthane 1,2-diamine. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de potassium et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie d'exclusion stérique sur gel Sephadex® LH20 (N,N-diméthylformamide), on obtient 262 mg (36%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 1001,4

Etape D : 3,3'-{Ethane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylèneméthylèneoxy(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

On ajoute 0,67 ml de soude (1 M) à la solution de 257 mg (0,26 m.mole) du dimère obtenu dans l'Etape E ci-dessus dans 6 ml de 1-méthyl-2-pyrolidinone. On agite la solution à température ambiante pendant 3 jours. On verse le milieu réactionnel dans 100 ml d'eau contenant 99 mg d'hydrogénosulfate de potassium. Le précipité est isolé par ultrafiltration et séché. Le résidu est purifié par chromatographie d'exclusion stérique sur gel Sephadex® LH20 (*N,N*-diméthylformamide). On obtient 193 mg (76%) d'une poudre jaune.

MH+ = 973,7

Etape E

Le produit est salifié par ajout de 0,37 ml d'une solution molaire de soude à la suspension de 185 mg (0,19 m.mole) du diacide carboxylique obtenu dans l'Etape ci-dessus dans 20 ml de méthanol. La solution est concentrée à sec puis le solide obtenu est repris dans l'acétone, filtré et séché sous vide à 50°C. On obtient 113 mg d'une poudre jaune (sel disodique , 3 H2O, 1 acétone).

point de fusion : 295,7 °C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250 MHz] : 9.61 (2H, large s), 9.02 (2H, d), 8.16 (2H, d), 7.42 (4H, dd), 7.27 (2H, dd), 7.11 (2H, d), 7.02 (2H, s), 7.00-8.00 (4H, large s), 6.89 (4H, ddd), 6.61-6.70 (4H, m), 4.99 (4H, s), 4.51 (4H, s), 3.25-3.35 (4H, m), 1.96 (6H, s)

Exemples 31 et 32

En suivant les procédés décrits les Etapes C à E de l'**Exemple 30**, on prépare les **Exemples 31** et **32** par dimérisation de l'acide ({3-[4-amino-3-(méthoxycarbonyl)benzoyl]-2-méthylindolizin-1-yl}oxy)acétique (décrit dans la demande de brevet WO2003084956) avec les diamines commerciales adéquates.

Exemple 33 : Sel disodique du 3,3'-{3,6,9,12-tétraoxatétradécane-1,14-diylbis[imino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

Etape A

A la suspension de 0,15 g (3,78 m.moles) d'hydrure de sodium (60% en dispersion dans l'huile) dans 5 ml de *N,N*-diméthylformamide à 0°C sous argon, on ajoute 1,60 g (3,78 m.moles) de 2-amino-5-({1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-

méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle (décrit dans la demande de brevet WO2003084956) en solution dans 13 ml de N,N-diméthylformamide. Au bout de 10 minutes, on ajoute 0,87 g (1,89 m.mole) de 1,14-diiodo-3,6,9,12-tétraoxatétradécane (Exemple R3) dans 1 ml de N,N-diméthylformamide. On agite le mélange à température ambiante pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (gradient dichlorométhane/méthanol = 100/0 à 98/2). On obtient 1,15 g (58 %) d'une poudre jaune.

MH+ = 1049,4 ; point de fusion : 104 °C

Etape B : 3,3'-{3,6,9,12-Tétraoxatétradécane-1,14-diylbis[imino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(6-aminobenzoate de méthyle)

La solution de 1,06 g (1,01 m.mole) du dimère obtenu dans l'Etape A précédente dans 10 ml de dichlorométhane et 3 ml d'acide trifluoroacétique. La solution est agitée à température ambiante pendant 2 heures. La solution est coulée dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau et avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (gradient acétate d'éthyle / méthanol = 100/0 à 97/3). On obtient 0,67 g (78%) d'une poudre orange.

MH+ = 849,3 ; point de fusion : 66 °C

Etape C : 3,3'-{3,6,9,12-Tétraoxatétradécane-1,14-diylbis[imino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

On chauffe à reflux la solution de 0,64 g (0,75 m.mole) du dimère obtenu dans l'Etape B ci-dessus en présence de 1,51 ml de soude (1 M) dans 4 ml de 1,4-dioxane pendant 17 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec, puis dissout dans l'eau. Après ajout de 226 mg d'hydrogénosulfate de potassium, on obtient un précipité orange que l'on filtre et lave abondamment à l'eau puis séché sous vide à 50°C pour fournir 0,54 g (60%) d'une poudre orange.

Etape D

Le produit final est salifié sous forme de sel disodique par ajout 1,17 ml de

soude (1 M) à la suspension de 0,48 g (0,59 m.mole) dans 20 ml de méthanol. La solution est concentrée à sec. Le solide est repris dans l'acétone, filtré et séché pour fournir 0,46 g (61%) d'une poudre rouge (sel disodique, 4 H2O).
point de fusion : 193 °C (décomposition)
^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250 MHz] : 9.11 (2H, d), 8.14 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.36 (2H, dd), 7.00-8.00 (4H, large s), 6.91 (2H, dd), 6.67 (2H, dd), 6.60 (2H, d), 3.90-4.10 (2H, large s), 3.50-3.60 (12H, m), 3.44 (4H, t), 3.05-3.15 (4H, m), 1.97 (6H, s)

Exemple 34 : Sel disodique de 3,3'-{octane-1,8-diylbis[oxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

Etape A : 5-[(1-{[3-(Acétyloxy)benzoyl]amino}-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]-2-aminobenzoate de méthyle

A 0,61 g (3,40 m.moles) d'acide 3-acétoxybenzoïque en suspension dans 20 ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute 0,95 ml (6,80 m.moles) de triéthylamine et 1,50 g (3,40 m.moles) de BOP® à température ambiante. Au bout de 15 minutes, on ajoute 1,0 g (3,09 m.moles) de 2-amino-5-[(1-amino-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (décrit dans la demande de brevet WO2003084956) dans 10 ml de *N,N*-diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures sous argon puis dilué avec de l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris dans l'acétone puis filtré et séché. On obtient 0,86 g (57%) d'une poudre jaune verte.

MH^+ = 486,3 ; point de fusion : 210 °C

Etape B : 2-Amino-5-({1-[(3-hydroxybenzoyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle

On ajoute 0,46 g (3,30 m.moles) de carbonate de potassium dissous dans 4 ml d'eau à la suspension de 0,80 g (1,65 m.mole) de 5-[(1-{[3-(acétyloxy)benzoyl]amino}-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]-2-aminobenzoate de méthyle dans 16 ml de méthanol. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure, il s'homogénéise progressivement. On dilue avec de l'acétate d'éthyle et on acidifie avec une solution molaire d'acide chlorhydrique. Les deux phases sont séparées. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris

dans l'éther éthylique puis filtré et séché. On obtient 0,61 g (84%) d'une poudre jaune-verte.

MH^+ = 444,3 ; point de fusion : 278 °C

Etape C : 3,3'-{Octane-1,8-diylbis[oxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(6-aminobenzoate de méthyle)

A la suspension de 71 mg (1,63 m.mole) d'hydrure de sodium (60% en dispersion dans l'huile) à température ambiante dans 15 ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute 0,72 g (1,63 m.mole) de 2-amino-5-({1-[(3-hydroxybenzoyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle sous argon. Au bout de 15 minutes, on ajoute 0,30 g (0,82 m.mole) de 1,8-diiodooctane. On chauffe le mélange à 60 °C pendant 72 heures. Le milieu réactionnel est acidifié avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de potassium puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans le minimum de N,N-diméthylformamide et purifié par chromatographie d'exclusion stérique sur gel Sephadex® LH20 (N,N-diméthylformamide). On obtient 0,50 g (61 %) d'une poudre jaune.

MH+ = 983,4 ; point de fusion : 213 °C

Etape D

On ajoute de 0,38 ml de soude (1 M) à la solution de 185 mg (0,19 m.mole) du diacide carboxylique obtenu dans l'étape précédente dans 5 ml de méthanol. La solution est concentrée à sec puis le solide obtenu est repris dans l'acétone, filtré et séché. On obtient 152 mg d'une poudre jaune (sel disodique, 5 H20, 0,35 N,N-diméthylformamide)

point de fusion : 263 °C (décomposition)

1H-RMN [(CD3)2SO, 250MHz] : 9.97 (2H, s), 9.12 (2H, d), 8.20 (2H, s), 7.63 (2H, d), 7.36-7.46 (8H, m), 7.30-8.00 (4H, large s), 7.15 (2H, dd), 7.05 (2H, dd), 6.81 (2H, dd), 6.62 (2H, d), 4.07 (4H, t), 1.96 (6H, s), 1.70-1.85 (4H, m), 1.35-1.55 (8H, m)

Exemples 35 à 41

En suivant les procédés décrits dans les Etapes E et F de **l'Exemple 34**, on prépare les **Exemples 35 à 41** par dimérisation du 2-amino-5-({1-[(3-hydroxybenzoyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle (Etape D

de l'**Exemple 34**) avec les agents alkylants adéquats (Exemples R2 à R6, R10 et R11).

Exemple 42 : Sel disodique de 3,3'-{(1,4-dioxobutane-1,4-diyl)bis[iminoéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

Etape A : 3-{[(Pyridin-2-ylméthyl)amino]carbonyl}phényl acétate

A 65,0 g (0,36 mole) d'acide 3-acétoxybenzoïque en solution dans 600 ml de dichlorométhane, on ajoute 93 ml (0,66 mole) de triéthylamine et 160 g (0,36 mole) de benzotriazol-1-yloxy-tris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP) à température ambiante sous argon. Au bout de 10 minutes, on ajoute goutte à goutte 32,5 g (0,30 mole) de 2-(aminométhyl)pyridine en solution dans 200 ml dichlorométhane à 0°C. On laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante puis on agite pendant 3 heures.

Le milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle et extrait avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (dichlorométhane). On obtient 36,0 g (44%) d'un sirop marron utilisé tel quel dans l'Etape suivante.

MH+ = 271,1

Etape B : 3-Hydroxy-N-(pyridin-2-ylméthyl)benzamide

On ajoute 11,7 g (0,85 mole) de carbonate de potassium en solution dans 86 ml d'eau à 11,5 g (0,43 mole) de 3-{[(pyridin-2-ylméthyl)amino]carbonyl}phényl acétate (Etape A) en solution dans 340 ml de méthanol. Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures puis concentré à sec. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et on neutralise avec 85 ml d'une solution molaire d'acide chlorhydrique. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle à trois reprises. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium. Le solide obtenu après concentration sous vide est lavé à l'éther éthylique et filtré. Après séchage, on obtient 6,3 g (65%) d'un solide blanc.

MH+ = 229,1

Etape C : [2-(3-{[(Pyridin-2-ylméthyl)amino]carbonyl}phénoxy)

éthyl]carbamate de *tert*-butyle

On ajoute 3,96 g (90,7 m.moles) d'hydrure de sodium (55% dispersion dans l'huile) par portion à la solution de 18,0 g (78,9 m.moles) de 3-hydroxy-*N*-(pyridin-2-ylméthyl)benzamide dans 160 ml de *N*,*N*-diméthylformamide à 0 °C sous argon. Après 1 heure, on ajoute 23,0 g (0,10 mole) de (2-bromoéthyl)carbamate de *tert*-butyle et on chauffe le mélange à 90 °C pendant 16 heures. On verse le milieu réactionnel dans de l'eau et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane / méthanol = 9/1). On obtient 19,0 g (65%) d'une huile incolore.

MH+ = 372,2

Etape D : [2-(3-{[(2-Méthylindolizin-1-yl)amino]carbonyl}phénoxy) éthyl]carbamate de *tert*-butyle

Le mélange de 19,0 g (51,1 m.moles) de [2-(3-{[(pyridin-2-ylméthyl)amino]carbonyl}phénoxy)éthyl]carbamate de *tert*-butyle, 7,1 g (76,7 m.moles) de chloroacétone et 8,9 g (102 m.moles) de bromure de lithium dans 100 ml d'acétonitrile est chauffé à reflux pendant 16 heures. On verse le mélange dans l'eau. On lave la phase aqueuse à quatre reprises avec de l'acétate d'éthyle. On concentre la phase aqueuse pour obtenir une huile verdâtre.

On chauffe à reflux la solution de la pyridine quaternisée dans 100 ml d'acétonitrile puis on ajoute 17,8 ml (0,13 mole) de triéthylamine. Après 3 heures de reflux sous argon, on concentre à sec. On verse dans l'eau et on extrait avec l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. L'huile marron obtenue est filtrée sur silice H (toluène) pour donner 8,95 g (43%) d'un solide blanc.

MH+ = 410,5 ; point de fusion : 128 °C

Etape E : 5-({1-[(3-{2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]éthoxy}benzoyl) amino]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle

A la suspension de 9,27 g (24,0 m.moles) de 5-(chlorocarbonyl)-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle dans 180 ml de dichlorométhane, on ajoute 4,43 ml (43,7 m.moles) de pyridine et 8,95 g (21,9 m.moles) [2-(3-{[(2-

méthylindolizin-1-yl)amino]carbonyl}phénoxy)éthyl]carbamate de *tert*-butyle. Le milieu réactionnel devenu verdâtre est agité à température ambiante pendant 16 heures. On concentre à sec et on reprend le résidu dans de l'éther diisopropylique et l'éthanol. Le solide en suspension est filtré, lavé avec de l'éther diisopropylique et séché. On obtient 6,29 g (38%) d'une poudre jaune.

MH+ = 759,6

Etape F : 5-[(1-{[3-(2-Aminoéthoxy)benzoyl]amino}-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle

On ajoute 16 ml (0,20 mole) d'acide trifluoroacétique à la suspension de 6,28 g (8,28 m.moles) de 5-({1-[(3-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]éthoxy}benzoyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle dans 40 ml de dichlorométhane. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, on verse le milieu réactionnel dans 1 L d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. On filtre le précipité, on le lave abondamment à l'eau puis à l'éther diisopropylique et on le sèche pour obtenir 4,5 g (82%) d'une poudre jaune.

MH+ = 659,5 ; point de fusion : 219 °C

Etape G : 3,3'-{(1,4-Dioxobutane-1,4-diyl)bis[iminoéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis{6-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle}

A 82 mg (0,70 m.mole) d'acide succinimique en solution dans 7 ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute 0,4 ml (2,94 m.moles) de triéthylamine et 0,62 g (1,47 m.mole) de BOP®. Au bout de 15 minutes, on ajoute 0,92 g (1,40 m.mole) de 5-[(1-{[3-(2-aminoéthoxy)benzoyl]amino}-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle, filtré et lavé à l'acétate d'éthyle puis séché pour donner 0,43 g (44%) d'une poudre orange.

MH^+ = 1399,7 ; point de fusion : 281°C

Etape H : 3,3'-{(1,4-Dioxobutane-1,4-diyl)bis[iminoéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis{acide 6-[(trifluoroacétyl)amino]benzoïque}

On agite le mélange de 0,42 g (0,30 m.mole) de 3,3'-{(1,4-dioxobutane-1,4-diyl)bis[iminoéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-

diyl)carbonyl]}bis{6-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle} et de 0,11 g (1,82 m.mole) de formiate d'ammonium en présence de 0,10 g de palladium sur charbon (10%) dans 3 ml de *N,N*-diméthylformamide pendant 2 heures à température ambiante. On filtre le mélange et on le concentre à sec pour obtenir 370 mg (quantitatif) d'un solide jaune.

MH+ = 1219,5

Etape I : 3,3'-{(1,4-Dioxobutane-1,4-diyl)bis[iminoéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

On ajoute 1,17 ml de soude (1 M) à la suspension de 365 mg (0,30 m.mole) du dimère obtenu dans l'étape B ci-dessus dans 10 ml de méthanol. On agite la solution à température ambiante pendant 1 heure. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de potassium. Après filtration et séchage du précipité obtenu, on obtient 270 mg (88%) d'une poudre verte.

MH+ = 1027,7

Etape J

Le produit final est salifié sous forme de sel de sodium par ajout de 264 mg (0,26 m.mole) du diacide carboxylique obtenu ci-dessus à une solution contenant 0,50 ml de soude (1 M) dans 5 ml d'eau. La solution est lyophilisée. Le lyophilisat est repris dans l'acétone, filtré et séché pour fournir 250 mg d'une poudre jaune (sel disodique, 5 H_2O)

point de fusion : 343 °C (décomposition)

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 10.00 (2H, s), 9.13 (2H, d), 8.22 (4H, s), 7.65 (2H, s), 7.56-7.59 (4H, m), 7.37-7.47 (4H, m), 7.17 (2H, d), 7.06 (2H, dd), 7.00-8.00 (4H, large s), 6.82 (2H, dd), 6.63 (2H, d), 4.05-4.15 (4H, m), 3.40-3.55 (4H, m), 2.39 (4H, s), 1.97 (6H, s)

<u>Exemple 43 :</u> Sel disodique de 3,3'-{carbonyl bis[iminoéthane-2,1-diyloxy-3,1-phenylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

Etape A : 3,3'-{Carbonylbis[iminoéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis{6-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle}

A 0,92 g (1.40 m.mole) de 5-[(1-{[3-(2-aminoéthoxy)benzoyl]amino}-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle (Etape F de l'**Exemple 42**) en solution dans 10 ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute 0,18 g (0.70 m.mole) de *N,N'*-disuccinimidylcarbonate. La solution est agitée pendant 3 heures à température ambiante puis elle est diluée avec de l'acétate d'éthyle. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec de l'acétate d'éthyle et séché pour donner 0,49 g (53%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 1346,6

Etape B : 3,3'-{Carbonyl bis[iminoéthane-2,1-diyloxy-3,1-phenylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

On ajoute 1,45 ml de soude (1 M) à la solution de 300 mg (0,22 m.mole) du dimère obtenu dans l'étape A ci-dessus dans 1,5 ml de 1-méthyl-2-pyrolidinone. On agite la solution à température ambiante pendant 16 heures. On verse le milieu réactionnel dans 100ml d'eau contenant 120 mg d'hydrogénosulfate de potassium. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché pour fournir 155 mg (73%) d'une poudre jaune-orange.

MH+ = 971,5

Etape C

Le produit final est salifié sous forme de sel disodique. On ajoute par portion 250 mg (0,26 m.mole) du diacide carboxylique obtenu dans l'Etape B ci-dessus à une solution contenant 0,51 ml de soude (1 M) dans 26 ml d'eau. La solution est concentrée à sec. Le solide est repris dans l'acétone, filtré et séché pour fournir 220 mg d'une poudre jaune (sel disodique, 4 H_2O)

point de fusion : 354-359 °C (décomposition)

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 10.02 (2H, s), 9.14 (2H, d), 8.24 (2H, s), 7.64-7.67 (4H, m), 7.34-7.46 (6H, m), 7.17 (2H, d), 7.05 (2H, dd), 7.00-8.00 (4H, large s), 6.82 (2H, dd), 6.55-6.70 (4H, m), 4.05-4.15 (4H, m), 3.35-3.40 (4H, m), 1.97 (6H, s)

Exemple 44 : Sel disodique du 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

Etape A : (3-{[(Pyridin-2-ylméthyl)amino]carbonyl}phénoxy)acétate de tert-butyle

A la suspension de 4,5 g (0,10 mole) d'hydrure de sodium (55% dispersion

dans l'huile) dans 400 ml de *N,N* diméthylformamide à 0 °C sous argon, on ajoute 23,8 g (0,10 mole) du 3-hydroxy-*N*-(pyridin-2-ylméthyl)benzamide (Etape B de l'**Exemple 42**) par portion suivi après 10 minutes de 15,4 ml (0,10 mole) de 2-bromoacétate de *tert*-butyle. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle et extrait avec de l'eau. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le solide blanc est repris dans l'éther diisopropylique, filtré et séché pour donner 26,3 g (74%) d'une poudre beige.

MH^+ = 343,2

Etape B : (3-{[(2-Méthylindolizin-1-yl)amino]carbonyl}phénoxy)acétate de tert-butyle

Le mélange de 26,0 g (75,9 m.moles) de (3-{[(pyridin-2-ylméthyl)amino]carbonyl}phénoxy)acétate de *tert*-butyle, 6,65 ml (83,5 m.moles) de chloroacétone et 7,9 g (91,1 m.moles) de bromure de lithium dans 100 ml d'acétonitrile est chauffé à reflux pendant 16 heures. On laisse refroidir à température ambiante et on ajoute 110 ml d'eau et de l'acétate d'éthyle. On sépare les deux phases. On lave la phase aqueuse à deux reprises avec de l'acétate d'éthyle.

On ajoute 26,2 g (0,19 mole) de carbonate de potassium à la phase aqueuse. On chauffe la solution à 90 °C pendant 3 heures sous argon. On extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 7,0 g d'un solide beige utilisé tel quel dans l'étape d'acylation.

MH+ = 381,5

Etape C : 5-[(1-{[3-(2-tert-Butoxy-2-oxoéthoxy)benzoyl]amino}-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle

A 13,0 g (34,2 m.moles) du 5-(chlorocarbonyl)-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle (décrit dans la demande de brevet WO2003084956) en suspension dans 60 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte une solution de 12,4 g (32,6 m.moles) de (3-{[(2-méthylindolizin-1-yl)amino]carbonyl}phénoxy)acétate de *tert*-butyle et 2,77 ml de pyridine dans 100 ml de dichlorométhane sous argon. Le milieu réactionnel qui se colore immédiatement en vert, est agité à température ambiante pendant 19 heures. Le milieu réactionnel est

dilué avec de l'acétate d'éthyle et versé dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Après décantation, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est adsorbé sur silice et purifié par flash chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane / diéther éthylique = 95/5). On obtient 9,0 g (38%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 730,5 ; point de fusion : 200 °C

Etape D : Acide (3-{[(3-{3-[(benzyloxy)carbonyl]-4-[(trifluoroacétyl)amino] benzoyl}-2-méthylindolizin-1-yl)amino]carbonyl}phénoxy)acétique

On ajoute 17 ml (0,22 mole) d'acide trifluoroacétique à la suspension de 7,95 g (10,9 m.moles) de 5-[(1-{[3-(2-*tert*-butoxy-2-oxoéthoxy)benzoyl]amino}-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle dans 55 ml de dichlorométhane à température ambiante. Le mélange s'homogénéise rapidement. On agite la solution pendant 3 heures, on la concentre à sec. On reprend le solide obtenu avec de l'éther éthylique, on le filtre et on le sèche. On obtient 7,25 g (99 %) d'une poudre orange.

MH+ = 674,4 ; point de fusion : 239,5 °C

Etape E : 3,3'-{Ethane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis{6-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle}

A 1,4 g (2,08 m.moles) d'acide (3-{[(3-{3-[(benzyloxy)carbonyl]-4-[(trifluoroacétyl)amino]benzoyl}-2-méthylindolizin-1-yl)amino]carbonyl}phénoxy)acétique en solution dans 8,5 ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute 0,3 ml (2,2 m.moles) de triéthylamine et 0,96 g (2,18 m.moles) de BOP® à 0°C sous argon. Au bout de 15 minutes, on ajoute 70 µl (1,04 m.mole) d'éthane 1,2-diamine. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures ; il s'épaissit pour donner un gel (au bout de 1 heure, on rajoute 4,5 ml de *N,N*-diméthylformamide). Le milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Un précipité se forme, il est filtré et lavé à l'eau et à l'éthanol puis séché. On obtient 0,72 g d'une poudre jaune.

MH^+ = 1371,6

Etape F : 3,3'-{Ethane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-

phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

On ajoute 0,52 ml (1,04 m.mole) de soude (2 M) à la solution de 316 mg (0,23 m.mole) du dimère obtenu dans l'étape E ci-dessus dans 4 ml de 1-méthyl-2-pyrolidinone. On agite la solution à température ambiante pendant 3 jours. On verse le milieu réactionnel dans l'acétone. Le précipité obtenu est filtré puis dissout dans 100 ml d'eau auquel on ajoute 140 mg d'hydrogénosulfate de potassium. On lyophilise le mélange. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie d'exclusion stérique sur gel Sephadex® LH20 (*N*,*N*-diméthylformamide). On obtient 153 mg d'une poudre jaune.

MH+ = 999,6

Etape G

On ajoute de 0,30 ml d'une solution molaire de soude à la suspension de 153 mg (0,15 m.mole) du diacide carboxylique obtenu dans l'étape F précédente dans 1,5 ml de méthanol. La solution est concentrée à sec puis le solide obtenu est repris dans l'acétone, filtré et séché. On obtient 155 mg d'une poudre jaune (sel disodique, 5 H_2O).

point de fusion : 349-354 °C (décomposition)

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 10.02 (2H, s), 9.13 (2H, d), 8.26 (2H, t), 8.18 (2H, s), 7.67-7.69 (4H, m), 7.42-7.49 (4H, m), 7.37 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.06 (2H, dd), 7.00-8.00 (4H, large s), 6.85 (2H, dd), 6.66 (2H, d), 4.59 (4H, s), 3.10-3.20 (4H, m), 1.97 (6H, s)

Exemples 45 à 47 :

En suivant les procédés décrits dans les Etapes E à G de l'**Exemple 44**, on prépare les **Exemples 45** à **47** par dimérisation de l'acide (3-{[(3-{3-[(benzyloxy)carbonyl]-4-[(trifluoroacétyl)amino]benzoyl}-2-méthylindolizin-1-yl)amino]carbonyl}phénoxy)acétique (Etape D de **l'Exemple 44**) avec les diamines commerciales adéquates.

Exemples 48 et 49 :

En suivant les procédés décrits dans les Etapes E à G de l'**Exemple 44**, on prépare les **Exemples 48** et **49** par dimérisation de l'acide 3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-1-[3-(méthoxycarbonyl)phényl]imidazo[1,5-a]pyridine-7-carboxylique (composé obtenu en adaptant les protocoles décrits dans la demande de brevet WO2006097625) avec les diamines commerciales adéquates.

Exemple 50 :

En suivant les procédés décrits dans les Etapes E à G de **l'Exemple 44**, on prépare **l'Exemple 50** par dimérisation de l'acide 3-[7-(éthoxycarbonyl)-3-{3-méthoxy-4-[(trifluoroacétyl)amino]benzoyl}imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl]benzoïque (composé obtenu en adaptant les protocoles décrits dans la demande de brevet WO2006097625) avec la diamine commerciale adéquate.

Exemple 51 : Sel disodique de 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[oxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méhylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide benzoïque)

Etape A : 2-amino-5-[(1-{[3-(2-hydroxyéthoxy)benzoyl]amino}-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle

On ajoute 0,043 g (0,99 m.mole) d'hydrure de sodium (55% dispersion dans l'huile) par portion à la solution de 0,4 g (0,90 m.mole) de 2-amino-5-({1-[(3-hydroxybenzoyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle (Etape B de l'**Exemple 35**) dans 4,5 ml de *N,N*-diméthylformamide sous argon à 0°C. Après 30 minutes, on ajoute 0,12 ml (1,08 m.mole) de 2-bromoéthyl acétate et on chauffe le mélange à 70 °C pendant 1 heure.

On verse le milieu réactionnel dans une solution molaire d'acide chlorhydrique et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 0,35 g (76 %) d'une poudre jaune (MH^+ = 530,1) que l'on met en suspension dans 100 ml de *N,N*-diméthylformamide et 20 ml de méthanol et auquel on ajoute 0,043 g (0,31 m.mole) de carbonate de potassium. Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 jours, et concentré à sec. Le résidu obtenu est lavé à l'eau abondamment et séché pour fournir 0,30g (95%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 488,2

Etape B : 2-Amino-5-({2-méthyl-1-[(3-{2-[(méthylsulfonyl)oxy]éthoxy}benzoyl)amino]indolizin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle

A la solution de 0,34 g (0,69 m.mole) du 2-amino-5-[(1-{[3-(2-hydroxyéthoxy)benzoyl]amino}-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle dans 9 ml de pyridine à –20 °C sous azote, on ajoute 59 µl (0,76 m.mole) de chlorure

de mésyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à –20 °C puis est coulé dans 100 ml d'eau. Le précipité obtenu est filtré, lavé abondamment avec de l'eau et séché sous vide pour donner 268 mg (70%) d'une poudre jaune.

point de fusion : 171 °C, MH+ = 566,1

Etape C : 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[oxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(6-aminobenzoate de méthyle)

A la solution de 0,21 g (0,48 m.mole) du 2-amino-5-({1-[(3-hydroxybenzoyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle (Etape B de l'**Exemple 35)** dans 15 ml de *N,N*-diméthylformamide à 0 °C sous argon, on ajoute 0,021 g (0,48 m.mole) d'hydrure de sodium (60% dispersion dans l'huile). Le milieu réactionnel devient rouge. Au bout de 15 minutes, on ajoute 0,25 mg (0,44 m.mole) du composé obtenu dans l'Etape B ci-dessus en solution dans 3 ml de *N,N*-diméthylformamide. On chauffe le mélange à 60 °C pendant 12 heures. On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante puis on le coule dans une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de potassium. Le précipité obtenu est filtré, lavé abondamment avec de l'eau, séché sous vide et le résidu obtenu est purifié par chromatographie d'exclusion stérique sur gel Sephadex® LH20 (*N,N*-diméthylformamide). On obtient 220 mg (54%) d'une poudre jaune.

point de fusion : 278 °C (décomposition), MH^+ = 913,6

Etape D

A 0,21 g (0,24 m.mole) du dimère obtenu dans l'Etape E ci-dessus dans 5 ml de 1-méthyl-2-pyrolidinone, on ajoute 0,24 ml de soude (2 M) et on agite à température ambiante pendant 72 heures. On verse le milieu réactionnel dans 150 ml d'acétone. Le précipité jaune est filtré et séché pour fournir 73 mg (30%) d'une poudre jaune (sel disodique, 6,35 H_2O).

point de fusion : 286°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 9.97 (2H, s), 9.12 (2H, d), 8.21 (2H, s), 7.65-7.75 (2H, m), 7.35-7.51 (8H, m), 7.00-8.00 (4H, large s), 7.25 (2H, dd), 7.07 (2H, dd), 6.82 (2H, dd), 6.63 (2H, d), 4.49 (4H, s), 1.98 (6H, s)

<u>Exemple 52 :</u> Sel disodique du 3,3'-[octane-1,8-diylbis(oxy-3,1-phenylènecarbonyliminoimidazo[1,5-*a*]pyridine-1,3-diylcarbonyl)]bis(acide 6-aminobenzoïque)

Etape A : 2-amino-5-({1-[(diphénylméthylène)amino]imidazo[1,5-

a]pyridin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle

A la solution de 2,20 g (5,88 m.moles) du 2-amino-5-[(1-bromoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyl (décrit dans la demande de brevet WO2006097625) dans 35 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre sous argon, on ajoute 3,83 g (11,75 m.moles) de carbonate de césium, 0,73 g (1,18 m.mole) de (±)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaptyle [Binap], 4,93 ml (29,4 m.moles) de benzophénoneimine et 0,54 mg (0,59 m.mole) de tris-(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0) [$Pd_2(dba)_3$] puis le mélange est chauffé à 110°C pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré, puis dilué avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Elle est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec pour obtenir un solide rouge. Après purification par chromatographie flash sur gel de silice (gradient toluène / acétate d'éthyle/ triéthylamine = 98/1/1 à 90/9/1), on obtient 1,18 g (42%) d'une poudre rouge-orange.

MH^+ = 475,3

Etape B : Chlorhydrate du 2-amino-5-[(1-aminoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle

A la solution de 1,92 g (4,05 m.moles) de l'imine obtenue dans l'Etape A ci-dessus dans un mélange de 40 ml de dichlorométhane et 8 ml de méthanol, on ajoute 8 ml d'éther éthylique chlorhydrique (1 M). Le milieu orange limpide devient rouge foncé puis un précipité se forme. Après 1 heure à température ambiante, le précipité est filtré puis lavé avec du dichlorométhane et séché sous vide à 50°C pour donner 1,18 g (34%) du chlorhydrate sous forme d'une poudre ocre.

MH+ = 311,2

Etape C : 3,3'-[Octane-1,8-diylbis(oxy-3,1-phénylènecarbonyliminoimidazo[1,5-a]pyridine-1,3-diylcarbonyl)]bis(6-aminobenzoate de méthyle)

A la solution de 0,20 g (0,48 m.mole) du diacide 3,3'-[octane-1,8-diylbis(oxy)]benzoïque (Exemple R12) dans 2,5 ml de *N*-méthylpyrrolidinone, sont ajoutés successivement 0,35 ml (2,5 m.moles) de triéthylamine, 0,63 g (1,2 m.mole) de PyBOP et 0,50 g (1,44 m.mole) du chlorhydrate du 2-amino-5-[(1-aminoimidazo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle sous courant d'azote. Après agitation à température ambiante pendant 3 jours, on ajoute 0,13 g (0,24 m.mole) de PyBOP. Après 24 heures, le milieu réactionnel est versé dans de l'acide

chlorhydrique (1M). Le précipité marron formé est lavé à l'eau puis séché sous vide à 50°C. Le brut est dissout dans le minimium de *N,N*-diméthylformamide et purifié par chromatographie d'exclusion stérique sur gel Sephadex® LH20 (*N,N*-diméthylformamide). On obtient 0,34 g (71%) sous forme de poudre marron.

MH+ = 1001,8 ; point de fusion : 187-207°C

Etape D : 3,3'-[Octane-1,8-diylbis(oxy-3,1-phenylènecarbonyliminoimidazo[1,5-a]pyridine-1,3-diylcarbonyl)]bis(acide 6-aminobenzoïque)

On ajoute 0,53 ml de soude (1 M) à la solution de 0,24 g (0,24 m.mole) du dimère obtenu dans l'étape C ci-dessus dans 1,5 ml de 1-méthyl-2-pyrolidinone. On agite la solution à température ambiante pendant 3 jours. La réaction n'étant pas terminée on ajoute 0,24 ml de soude (1 M) puis au bout de 24 heures, on verse le milieu réactionnel dans une solution d'acide chlorhydrique (0,1 M). Le précipité jaune formé est filtré et séché puis purifié par chromatographie HPLC sur gel Kromasyl C18 10µ [gradient de éluant A (80% eau / 20% solution aqueuse d'acétate d'ammonium 0,1 M) / éluant B (80% acétonitrile / 20% solution aqueuse d'acétate d'ammonium 0,1 M) = 65/35 à 35/65]. On obtient 40 mg (18%) d'une poudre jaune.

MH+ = 943,4

Etape E

A la suspension de 34 mg (0,04 m.mole) du diacide carboxylique obtenu dans l'Etape D ci-dessus dans 7 ml de méthanol, on ajoute 0,07 ml de soude (1 M). On concentre la solution et on reprend le solide obtenu avec de l'acétone. On filtre l'insoluble et on le sèche sous vide à 50°C pour obtenir 33 mg d'une poudre jaune (sel disodique, 4,95 moles d'eau).

point de fusion : 249°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 10.84 (2H, s), 9.66 (2H, d), 8.82 (2H, s), 8.28 (2H, d), 7.63 (2H, d), 7.66-7.74 (4H, m), 7.43 (2H, dd), 7.11-7.22 (6H, m), 7.00-8.00 (4H, large s), 6.55 (2H, d), 4.07 (4H, t), 1.70-1.85 (4H, m), 1.30-1.50 (8H, m)

Exemple 53 : Sel disodique de 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylènecarbonyliminoimidazo[1,5-*a*]pyridine-1,3-diylcarbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

En suivant les procédés décrits dans les Etapes C à E de l'**Exemple 52**, on prépare l'**Exemples 53** par dimérisation du 2-amino-5-[(1-amino-imidazo[1,5-*a*]pyridin-

3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (décrit dans l'étape B de l'**Exemple 53**) avec le diacide 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy]}benzoïque (Exemple R13).

MH+ = 973,2 ; point de fusion : 281-286°C

Exemple 54 : Sel de L-Lysine du 1,1'-[octane-1,8-diylbis(oxy-3,1-phénylènecarbonylimino)]bis[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[acide 1,5-*a*]pyridine-7-carboxylique]

Etape A : 1,1'-[octane-1,8-diylbis(oxy-3,1-phénylènecarbonylimino)]bis(3-{3-méthoxy-4-[(trifluoroacétyl)amino]benzoyl}imidazo[1,5-*a*]pyridine-7-carboxylate) d'éthyle

A la suspension de 1,0 g (2,59 m.moles) du diacide 3,3'-[octane-1,8-diylbis(oxy)]benzoïque (Exemple R12) en suspension dans 26 ml de dichlorométhane, on ajoute 1,24 ml (15,5 m.moles) de pyridine. Le milieu réactionnel devient homogène. On ajoute 0,66 ml (7,77 m.moles) de fluorure de cyanogène. La réaction est exothermique, on observe la formation d'un précipité blanc. Après 3heures d'agitationà température ambiante, le milieu réactionnel est coulé dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec. L'huile incolore obtenue cristallise pour donner 0,88 g (83%) d'un solide blanc.

A la solution de 0,6 g (1,33 m.mole) du 1-amino-3-{3-méthoxy-4-[(trifluoroacétyl)amino]benzoyl}imidazo[1,5-*a*]pyridine-7-carboxylate d'éthyle (obtenu en adaptant les protocoles décrits dans la demande de brevet WO2006097625) dans 14 ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute 0,43 ml (5,32 m.moles) de pyridine, puis on refroidit la solution à 0°C avant d'ajouter 0,42 ml (4,0 m.moles) de triméthylchlorosilane. On agite 30 min puis on ajoute 0,25 g (0,67 m.mole) du difluorure d'acide décrit ci-dessus. On agite 5 jours à 50°C. On coule le milieu réactionnel dans une solution aqueuse saturée de sulfate de potassium. Le précipité rouge obtenu est filtré et séché sous vide puis purifié par chromatographie d'exclusion stérique sur gel Sephadex® LH20 (*N,N*-diméthylformamide). On obtient 0.42 g (49%) d'une poudre rouge.

A la solution de 0,40 g (0,32 m.mole) du composé obtenu dans l'Etape A ci-dessus dans 1 ml d'eau et de 1 ml de méthanol, on ajoute 0,26 g (1,91 m.mole) de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 jours puis versé dans une solution aqueuse de sulfate de potassium. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide à 50°C. Le produit est purifié par chromatographie FPLC sur gel C8 Kromasyl 10µ [gradient méthanol / solution aqueuse d'acétate d'ammonium 0,02 M / acétonitrile = 5/95/0 à 45/5/50]. On obtient une cire jaune qu'on dissout dans le minimum de *N,N*-diméthylformamide et on coule cette solution dans 200 ml d'eau. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide à 50°C pour fournir 7 mg d'une poudre rouge.

MH^+ = 1003,2

Etape C

A la suspension de 0,01 g (0,01 m.mole) du composé obtenu dans l'Etape C ci-dessus dans 1 ml d'eau, on ajoute 0,003 g (0,02 m.mole) de L-Lysine. La solution est concentrée à sec et le solide est repris dans l'acétone, filtré et séché sous vide pour fournir une poudre orange.

MH^+ = 1003,2 avec RT = 15,34 min (méthode A)

Exemple 55 : Chlorhydrate du 4,4'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy]}bis{N-[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]benzamide}

Etape A : 4,4'-{Ethane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy]}bis{N-[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]benzamide}

A la suspension de 0,17 g (0,40 m.mole) du diacide 4,4'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy]}benzoïque (Exemple **R14)** dans 4 ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute successivement 0,12 ml (0,85 m.mole) de triéthylamine et 0,38 g (0,85 m.mole) de BOP®. Au bout de 20 minutes, on ajoute 0,24 g (0,81 m.mole) de (4-amino-3-méthoxyphényl)(1-amino-2-méthylindolizin-3-yl)méthanone (décrit dans la demande de brevet WO2003084956) par portion. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 heures puis on ajoute 0,38 g (0,85 m.mole) de BOP®. Après 5 heures, le milieu réactionnel est versé dans de l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec. Le résidu

obtenu est purifié par chromatographie d'exclusion stérique sur gel Sephadex® LH20 (*N,N*-diméthylformamide). On obtient 41 mg (43%) d'une poudre marron.

MH^+ = 971,3

Etape B

On ajoute 0,10 ml d'éther éthylique chlorhydrique (1 M) à la suspension de 40 mg (0,04 m.mole) du dimère obtenu dans l'Etape précédente. La solution est concentrée à sec et le solide obtenu est repris dans l'acétone. L'insoluble est filtré et séché sous vide à 50°C pour fournir 40 mg d'une poudre marron.

point de fusion : 223°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 9.83 (2H, s), 9.30 (2H, d), 8.20-8.40 (2H, m), 8.04 (4H, d), 6.85-7.41 (16H, m), 5.00-6.00 (6H, large s), 4.60 (4H, s), 3.87 (6H, s), 3.25-3.35 (4H, m), 1.89 (6H, s)

Exemples 56 à 63 :

En suivant les procédés décrits dans les Etapes A et B de l'**Exemple 55**, on prépare les **Exemples 56** à **63** par dimérisation du (4-amino-3-méthoxyphényl)(1-amino-2-méthylindolizin-3-yl)méthanone (décrit dans la demande de brevet WO2003084956) avec le diacide carboxylique adéquate (Exemples R14 à R22).

Exemple 64 : Sel disodique du 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-4,1-phenylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

Etape A : 3,3'-{Ethane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-4,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis{6-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle}

A 0,40 g (0,96 m.mole) du diacide 4,4'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy]}benzoïque (Exemple **R14**) en solution dans 10 ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute 0,55 ml (4,0 m.moles) de triéthylamine et 0,93 g (2,1 m.moles) de BOP®. Au bout de 15 minutes, on ajoute 0,95 g (1,92 m.mole) de 5-[(1-amino-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle (décrit dans Brevet WO2003084956). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 7 heures. Le gel obtenu est dilué avec du *N,N*-diméthylformamide et l'insoluble est filtré, lavé avec du *N,N*-diméthylformamide et de l'acétate d'éthyle puis séché sous vide pour fournir 570 mg d'un solide jaune-orange.

107

MH^+ = 1371,6 (-1 uma)

Etape B : 3,3'-{Ethane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-4,1-phenylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

On ajoute 1,46 ml de soude (1 M) à la solution de 0,57 g (0,42 m.mole) du dimère obtenu dans l'étape A ci-dessus dans 8 ml de 1-méthyl-2-pyrolidinone. On agite la solution à température ambiante pendant 3 jours. On verse le milieu réactionnel dans 200 ml d'eau contenant 400 mg d'hydrogénosulfate de potassium. On filtre l'insoluble et on le sèche avant de le purifier par chromatographie d'exclusion stérique sur gel Sephadex® LH20 (*N,N*-diméthylformamide). On obtient 153 mg d'une poudre jaune.

MH^+ = 999,6.

Etape C

Le produit est salifié par ajout de 0,35 ml de soude (1M) à la suspension de 0,18 g (0,15 m.mole) du diacide carboxylique obtenu dans l'étape B ci-dessus dans 2 ml de méthanol. La solution est concentrée à sec puis le solide obtenu est repris dans l'acétone, filtré et séché. On obtient 162 mg d'une poudre jaune (sel disodique, 5 H_2O)

point de fusion : 290-297 °C (décomposition)

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 9.87 (2H, s), 9.12 (2H, d), 8.37 (2H, large t), 8.21 (2H, s), 8.06 (4H, d), 7.50-8.00 (4H, large s), 7.38-7.44 (4H, m), 7.00-7.12 (6H, m), 6.83 (2H, dd), 6.63 (2H, d), 4.60 (4H, s), 3.25-3.40 (4H, m), 1.96 (6H, s)

Exemples 65 à 70

En procédant selon les procédés décrits dans les Etapes A à C de **l'Exemple 64**, on prépare les **Exemples 65 à 70** par dimérisation du 2-amino-5-[(1-amino-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (décrit dans la demande de brevet WO2003084956) avec les diacides carboxyliques adéquates (Exemples **R23 à R28**).

Exemple 71 :

En procédant selon les procédés décrits dans les Etapes A à C de **l'Exemple 64**, on prépare l'**Exemple 71** par dimérisation du 3-[(1-amino-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (composé obtenu en adaptant les protocoles décrits dans la demande de brevet WO2003084956) avec le diacide 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy]}benzoïque (Exemple R13).

point de fusion :330-339°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 10.10 (2H, s), 9.61 (2H, d), 8.41 (2H, large s), 8.00-8.10 (4H, m), 7.62-7.70 (4H, m), 7.57 (2H, d), 7.38-7.48 (6H, m), 7.23 (2H, dd), 7.15 (2H, dd), 7.00 (2H, dd), 4.56 (4H, s), 3.26 (4H, m), 1.71 (6H, s)

Exemples 72 : Sel disodique de 3,3'-{1,3-phénylènebis[sulfonyliminoéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

A température ambiante et sous atmosphère d'azote, 1,35 ml (9,6 m.moles) de triéthylamine est ajouté à une suspension de 0,30 g (0,77 m.mole) de l'hydrogénosulfate de l'acide 2-amino-5-[(1-amino-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoïque dans 4 ml de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est hétérogène. Il est ensuite refroidit à 0°C et on ajoute 0,52 ml (4,1 m.mole) de chlorure de triméthylsilyle lentement. Le milieu réactionnel passe de la couleur orange à la couleur verte et reste hétérogène.

En parallèle, à température ambiante et sous atmosphère d'azote, 0,20 ml (1,38 m.mole) de triéthylamine puis 0,40 g (0,76 mmole) de PyBOP sont rajoutés à une suspension de 0,20 g (0,34 m.mole) du diacide 3,3'-[1,3-phénylènebis(sulfonyliminoéthane-2,1-diyloxy)]benzoïque dans 2,7 ml de *N,N*-diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité pendant 40 minutes puis est ajouté *via* une cannule à la suspension de l'amine silylée. Après 20 heures d'agitation, le mélange réactionnel est versé dans 30 ml d'eau et 0,54 ml d'acide sulfurique concentré. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau jusqu'à pH neutre. Le produit est purifié par chromatographie FPLC sur gel C8 Kromasyl 10µ [gradient méthanol / solution aqueuse d'acétate d'ammonium 0,02 M / acétonitrile = 5/95/0 à 45/5/50]. On obtient 140 mg d'une cire jaune qu'on dissout dans le minimum de *N,N*-diméthylformamide et on coule cette solution dans 200 ml d'eau. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide à 50°C pour fournir une poudre jaune.

Le diacide carboxylique obtenu est salifié par ajout de 2 équivalents d'une solution molaire de soude, après concentration et séchage de la poudre sous vide à 50°C, on obtient une poudre jaune (sel disodique, 8 moles d'eau).

point de fusion : 308°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 10.02 (2H, large s), 9.10 (2H, d), 8.15-8.19 (4H,

m), 7.85 (2H, d), 7.55-7.65 (6H, m), 7.35-7.42 (6H, m), 6.95-7.05 (4H, m), 6.78 (2H, dd), 6.60 (2H, d), 3.98 (4H, large t), 3.13 (4H, large t), 1.94 (6H, s) (les protons des -NH_2 donnent un signal large 6.0-9.0 ppm)

Exemples 73 à 104

En procédant selon le protocole décrit dans l'**Exemple 72**, on prépare les **Exemple 73** à **104** par dimérisation de l'acide 2-amino-5-[(1-amino-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoïque (composé obtenu en adaptant les protocoles décrits dans la demande de brevet WO2003084956) avec le diacide carboxylique adéquat (Exemples **R31 à R 37, R18 et R38 à R61** respectivement).

Exemple 105 :

Etape A : 5-{[1-({3-[2-(glycylamino)éthoxy]benzoyl}amino)-2-méthylindolizin-3-yl]carbonyl}-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle

En suivant le procédé décrit dans l'Etape G de l'**Exemple 42**, on réalise le couplage du 5-[(1-{[3-(2-aminoéthoxy)benzoyl]amino}-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle (décrit dans Etape F, **Exemple 42**) avec la *N-tert*-butoxycarbonylglycine. Le composé obtenu est ensuite déprotégé avec l'acide trifluoroacétique pour fournir l'amine selon le procédé décrit dans l'Etape F de l'**Exemple 42**.

MH^+ = 716,1

Etape B : 5-{[1-({3-[2-({[({3-[(3-{3-[(benzyloxy)carbonyl]-4-[(trifluoroacétyl)amino]benzoyl}-2-méthylindolizin-1-yl)carbamoyl]phénoxy}acétyl)amino]acétyl}amino)éthoxy]benzoyl}amino)-2-méthylindolizin-3-yl]carbonyl}-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle

En suivant le procédé décrit dans l'Etape G de l'**Exemple 42**, on réalise le couplage de l'amine obtenue dans l'Etape A ci-dessus avec l'acide (3-{[(3-{3-[(benzyloxy)carbonyl]-4-[(trifluoroacétyl)amino] benzoyl}-2-méthylindolizin-1-yl)amino]carbonyl}phénoxy)acétique (décrit dans l'Etape D de l'**Exemple 44**).

MH^+ = 1371,3

Etape C

En suivant les procédés décrits dans les Etape B et C de l'**Exemple 8**, on réalise la déprotection du composé obtenu dans l'Etape A ci-dessus puis la salification du diacide carboxylique avec la soude (sel disodique, 6,2 moles d'eau).

point de fusion : 313-318°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 9.99 (2H, d), 9.15 (2H, d), 8.40 (1H, t), 8.24 (1H, t), 8.15 (2H, d), 7.61-7.69 (4H, m), 7.36-7.49 (6H, m), 7.21 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.07 (2H, dd), 6.83 (2H, dd), 6.69 (2H, d), 4.65 (2H, s), 4.08 (2H, t), 3.81 (2H, d), 3.48 (2H, m), 1.95 (6H, s) (les protons des -NH_2 donnent un signal large 6.0-9.0 ppm)

Exemple 106 : Sel disodique de 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[oxyéthane-2,1-diyloxy-4,1-phénylène(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

Etape A : 3,3'-{Ethane-1,2-diylbis[oxyéthane-2,1-diyloxy-4,1-phénylène(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(6-aminobenzoate de méthyle)

A la solution de 0,70 g (1,81 m.mole) du 2-amino-5-[(1-bromo-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (décrit dans la demande de brevet WO20055028476) et 0,51 g (0,92 m.mole) du 2,2'-[éthane-1,2-diylbis(oxyéthane-2,1-diyloxy-4,1-phénylène)]bis(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane) (Exemple **R65**) dans 26 ml de diméthoxyéthane dégazée, on ajoute 5,42 ml d'une solution de phosphate de potassium (1 M) et 132 mg (0,18 m.mole) de $PdCl_2$(dppf). On chauffe le mélange à 100°C pendant 24 heures, on ajoute 66 mg de $PdCl_2$(dppf) au bout de 6 heures. Le mélange réactionnel est dilué avec du dichlorométhane et filtré. Le filtrat est lavé avec de l'eau et séché sur sulfate de sodium et concentré à sec. Le solide obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (gradient éther diisopropylique / méthanol = 100/0 à 90/10). On obtient 437 mg (53 %) d'un solide jaune.

MH^+ = 915,3 ; point de fusion : 186°C

Etape B : 3,3'-{Ethane-1,2-diylbis[oxyéthane-2,1-diyloxy-4,1-phénylène(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

On chauffe à reflux la solution de 0,42 g (0,46 m.mole) du dimère obtenu dans l'Etape A ci-dessus en présence de 1,38 ml de soude (1 M) dans 5 ml de méthanol et 5 ml de 1,4-dioxane pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est hétérogène, il est dilué avec du méthanol et de l'eau jusqu'à obtention d'une solution qui est coulée dans 150 ml d'eau contenant 182 mg d'hydrogénosulfate de potassium. Le précipité obtenu est filtré et lavé abondamment à l'eau puis séché sous vide à 50°C pour fournie 0,36 g

(88%) d'une poudre marron orange.

MH+ = 887,2

Etape C

On ajoute 0,59 ml de soude (1 M) à la suspension de 0,27 g (0,30 m.mole) du diacide carboxylique obtenu dans l'Etape B ci-dessus dans 50 ml de méthanol. La solution est concentrée à sec. Le solide obtenu est repris dans l'acétone, filtré et séché sous vide à 50 °C pour fournir une poudre jaune 0,25 g (88%) d'une poudre jaune (sel disodique, 4 moles d'eau)

point de fusion : 257°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 9.02 (2H, d), 8.22 (2H, s), 7.43 (4H, d), 7.33 (4H, d), 7.00-8.00 (4H, large s), 6.97-7.09 (6H, m), 6.78 (2H, dd), 6.60 (2H, d), 4.17 (4H, t), 3.81 (4H, t), 3.68 (4H, s), 2.03 (6H, s)

Exemples 107 à 109

En procédant selon les procédés décrits dans les Etapes A à C de l'**Exemple 106**, on prépare les **Exemples 107 à 109** par dimérisation du 2-amino-5-[(1-bromo-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (décrit dans la demande de brevet WO20055028476) avec les diesters ou diacides boroniques adéquates (Exemples **R66 à R68**).

Exemple 109 : Sel disodique de 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylène(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

Etape A : 2-Amino-5-({1-[3-(2-tert-butoxy-2-oxoéthoxy)phényl]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle

Le mélange de 2,78 g (7,18 m.moles) de 2-amino-5-[(1-bromo-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (décrit dans la demande de brevet WO2005028476), de 3,6 g (10,8 m.moles) de [3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]acétate de *tert*-butyle (CAS 769968-18-5 ; décrit dans la demande de brevet WO2004084813.), 0,73 g (1,0 m.mole) de $PdCl_2$(dppf) dans 22 ml d'une solution molaire de phosphate de potassium et 100 ml de 1,2-diméthoxyéthane est chauffé à 100°C sous argon. Au bout de 2 heures et 4 heures, on ajoute 100 mg de $PdCl_2$(dppf) supplémentaires. Au bout de 6 heures à 100°C sous argon, on laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante puis on le filtre. La solution organique est lavée à l'eau, avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée

sur sulfate de sodium et concentrée à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (gradient dichlorométhane / éther diisopropylique = 100/0 à 0/100) pour donner 2,84 g (77%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 515,2 ; point de fusion : 81°C

Etape B : Acide (3-{3-[4-amino-3-(méthoxycarbonyl)benzoyl]-2-méthylindolizin-1-yl}phénoxy)acétique

La solution de 3,68 g (6,65 m.moles) du 2-amino-5-({1-[3-(2-*tert*-butoxy-2-oxoéthoxy)phényl]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle dans 11 ml d'acide trifluoroacétique et 35 ml de dichlorométhane à température ambiante pendant 4 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau et on extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est partiellement concentrée, le précipité jaune formé est filtré et lavé avec de l'éther diisopropylique puis séché pour donner 2,75 g (92%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 459,2 ; point de fusion : 160°C

Etape C : 3,3'-{Ethane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylène(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(6-aminobenzoate de méthyle)

A 0,9 g (1,96 m.mole) d'acide 2-amino-5-({1-[3-(carboxyméthoxy)phényl]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoïque, on ajoute 0,55 ml (3,93 m.moles) de triéthylamine et 1,12 g (2,16 m.moles) de PyBOP à 0°C sous argon dans 7 ml de *N,N*-diméthylformamide. Au bout de 10 minutes, on ajoute 66 µl (0,98 m.mole) d'éthane 1,2-diamine. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 22 heures puis est versé dans l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (dichlorométhane / méthanol = 97/3) pour donner 0,68 g (73%) d'une poudre jaune.

MH+ = 941,8 ; point de fusion : 165 °C

Etape D : 3,3'-{Ethane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylène(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

La solution de 0,61 g (0,65 m.mole) du dimère obtenu dans l'Etape E ci-dessus et de 1,6 ml de soude (1 M) dans 11 ml de diméthylsulfoxyde est chauffée à 100°C

pendant 10 minutes puis elle est coulée dans 500 ml d'une solution aqueuse contenant 0,22 g d'hydrogénosulfate de potassium. On extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie d'exclusion stérique sur gel Sephadex® LH20 (*N,N*-diméthylformamide). On obtient 424 mg (72%) d'une poudre jaune.

MH+ = 913,7

Etape E

On ajoute 0,91 ml de soude (1 M) à la suspension de 424 mg (0,46 m.mole) du diacide carboxylique obtenu dans l'étape D précédente dans 40 ml de méthanol. La solution est concentrée à sec puis le solide obtenu est repris dans l'acétone, filtré et séché sous vide à 50°C. On obtient 405 mg d'une poudre jaune (sel disodique, 4 H_2O).

point de fusion : 237 °C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 9.00 (2H, d), 8.50 (2H, large t), 8.23 (2H, s), 7.36-7.54 (6H, m), 6.92-7.08 (8H, m), 7.00-8.00 (4H, large s), 6.80 (2H, dd), 6.62 (2H, d), 4.55 (4H, s), 3.25-3.35 (4H, m), 2.06 (6H, s)

Exemple 111

En suivant les procédés décrits dans les Etapes C à E de l'**Exemple 110**, on prépare l'**Exemple 111** par dimérisation de l'acide (3-{3-[4-amino-3-(méthoxycarbonyl)benzoyl]-2-méthylindolizin-1-yl}phénoxy)acétique (Etape B de l'**Exemple 110)** avec l'héxane-1,6-diamine.

Exemples 112 et 113

Etape A : Acide (4-{3-[4-amino-3-(méthoxycarbonyl)benzoyl]-2-méthylindolizin-1-yl}phénoxy)acétique

En suivant les procédés décrits dans les Etapes A et B de l'**Exemple 110**, on prépare l'acide (4-{3-[4-amino-3-(méthoxycarbonyl)benzoyl]-2-méthylindolizin-1-yl}phénoxy)acétique à partir [4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]acétate de *tert*-butyle (CAS 769968-17-4 ; décrit dans la demande de brevet WO2004084813) et de 2-amino-5-[(1-bromo-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (décrit dans la demande de brevet WO2005028476).

MH^+ = 459,1 ; point de fusion : 239°C

Etape B

On obtient les **Exemples 112 et 113** en suivant les procédés décrits dans les Etapes C à E de l'**Exemple 110** par dimérisation de l'acide (4-{3-[4-amino-3-(méthoxycarbonyl)benzoyl]-2-méthylindolizin-1-yl}phénoxy)acétique avec l'éthane 1,2-diamine et l'héxane-1,6-diamine respectivement.

Exemples 114 à 116

En adaptant les procédés décrits dans les Etapes A et B de l'**Exemple 64** puis l'Etape C de l'**Exemple 54**, on prépare les **Exemples 114 à 116** par dimérisation du 2-amino-5-{[6-(2-aminoéthoxy)-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl]carbonyl}benzoate de méthyle (composé obtenu en adaptant les protocoles décrits dans la demande de brevet WO20055028476) avec les diacides carboxyliques adéquates (Exemples **R62 à R64**).

Préparation d'hétérodimères agonistes des FGFRs

Exemple 117 : Sel disodique du diacide 2-amino-5-[(1-{[3-(2-{[2-({[3-({[3-(4-amino-3-carboxybenzoyl)imidazo[1,5-*a*]pyridin-1-yl]amino}carbonyl)phénoxy]acétyl}amino)éthyl]amino}-2-oxoéthoxy)benzoyl]amino}-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoïque

Etape A : Acide 3-{2-[(2-{[(3-{[(3-{3-[(benzyloxy)carbonyl]-4-[(trifluoroacétyl)amino]benzoyl}-2-méthylindolizin-1-yl)amino]carbonyl}phénoxy)acetyl]amino}éthyl)amino]-2-oxoethoxy}benzoïque

A 1,1 g (2,62 m.moles) du diacide 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy]}benzoïque (Exemple **R13**) mis en suspension dans 26 ml de dichlorométhane, on ajoute successivement 0,73 ml (5,23 m.moles) de triéthylamine, 0,34 g (0,65 m.mole) de PyBOP et après 15 minutes 0,32 g (0,65 m.mole) de la benzyl 5-[(1-amino-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]-2-[(trifluoroacétyl)amino]benzoate de benzyle (décrit dans la demande de brevet WO03084956). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures puis versé dans une solution de bicarbonate saturée. Le précipité obtenu est filtré puis dissout dans l'eau. La solution aqueuse est acidifiée et extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec. Après purification du solide obtenu sur par chromatographie d'exclusion stérique sur gel Sephadex® LH20 (*N*,*N*-diméthylformamide), on obtient 240 mg (41%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 894,5 ; point de fusion : 196,6°C

116

Etape B : 2-Amino-5-({1-[(3-{2-[(2-{[(3-{[(3-{3-[(benzyloxy)carbonyl]-4-[(trifluoroacétyl)amino]benzoyl}-2-méthylindolizin-1-yl)amino]carbonyl}phénoxy)acétyl]amino}éthyl)amino]-2-oxoéthoxy}benzoyl)amino]imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle

A 232 mg (0,26 m.mole) de l'acide carboxylique obtenu dans l'Etape A ci-dessus dissout dans 1,2 ml de N,N-diméthylformamide sous azote, on ajoute successivement 0,12 ml (0,78 m.mole) de triéthylamine, 0,19 g (0,36 m.mole) de PyBOP et après 15 minutes 135 mg (0,39 m.mole) du chlorhydrate du 2-amino-5-[(1-aminoimidazo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (Etape B de l'**Exemple 53**) et 6 ml de *N,N*-diméthylformamide. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute 0,14 g de PyBOP. Après 16 heures, le mélange réactionnel est dilué avec *N,N*-diméthylformamide et filtré.

Au 100 mg de solide obtenu (ester activé) en solution dans 1,5 ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute 42 mg du chlorhydrate du 2-amino-5-[(1-aminoimidazo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle et 10µl de triéthylamine. A température ambiante la réaction n'évolue pas, on chauffe à 60 °C pendant 48 heures après avoir ajouté 14µl de triéthylamine et 52 mg de PyBOP. Le mélange réactionnel est filtré et le solide obtenu est purifié par chromatographie d'exclusion stérique sur gel Sephadex® LH20 (*N,N*-diméthylformamide). On obtient 51 mg (17%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 1187,1

Etape C : Diacide 3-{2-[(2-{[(3-{[(3-{3-[(benzyloxy)carbonyl]-4-[(trifluoroacétyl)amino]benzoyl}-2-méthylindolizin-1-yl)amino]carbonyl}phénoxy)acetyl]amino}éthyl)amino]-2-oxoethoxy}benzoïque

On ajoute 0,2 ml de soude (1 M) à la solution de 71 mg (0,06 m.mole) de l'hétérodimère obtenu dans l'Etape B ci-dessus dans 1,2 ml de diméthysulfoxide et on agite la solution à température ambiante. Au bout de 48 heures, on rajoute 0,18 ml de soude (1 M) puis on agite 24 heures. La solution est ensuite coulée dans une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de potassium, le précipité obtenu est filtré et séché. Le solide obtenu est purifié par chromatographie d'exclusion stérique sur gel Sephadex® LH20 (*N,N*-diméthylformamide) pour fournir 24 mg (41%) d'une poudre jaune.

MH^+ = 986,8

Etape D

On ajoute 45,5µl de soude (1 M) à la solution de 23 mg (0,02 m.mole) du dimère obtenu dans l'Etape C ci-dessus dans 30 ml de méthanol. On concentre la solution à sec et on reprend le solide dans de l'acétone. Le solide est filtré et séché sous vide à 50°C pendant 48 heures pour fournir 16 mg (67%) d'une poudre jaune (sel disodique, 6 H_2O).

point de fusion : 278,3°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 10.90 (1H, large s), 10.05 (1H, large s), 9.68 (1H, d), 9.12 (1H, d), 8.95 (1H, large s), 8.35-8.60 (2H, m) 8.28 (1H, d), 8.19 (1H, s), 7.00-8.00 (15H, m), 6.81 (1H, dd), 6.61 (2H, dd), 4.61 (2H, s), 4.57 (2H, s), 3.25-3.42 (4H, m) 1.96 (6H, s).

Exemple 118 : Sel de L-Lysine de l'acide 2-amino-5-({1-[(3-{2-[(2-{[(4-{[3-(4-amino-3-carboxybenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]carbamoyl}phénoxy)acétyl]amino}éthyl)amino]-2-oxoéthoxy}benzoyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoïque

En procédant selon les procédés décrits dans les Etapes A et B de l'**Exemple 72**, on prépare l'**Exemple 118** par dimérisation de l'acide 2-amino-5-[(1-amino-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoïque (composé obtenu en adaptant les protocoles décrits dans la demande de brevet WO2003084956) avec l'acide 3-{2-[(2-{[(4-carboxyphénoxy)acétyl]amino}éthyl)amino]-2-oxoéthoxy}benzoïque (Exemple **R69**).

point de fusion : 213°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 10.05 (1H, large s), 9.96 (1H, large s), 9.13 (2H, dd), 9.12 (1H, d), 8.30-8.38 (2H, m), 8.11-8.15 (2H, m), 8.06 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.46-7.50 (4H, m), 7.35 (3H, dd), 7.19 (2H, dd), 7.00-7.09 (4H, m), 6.85-6.77 (2H, m), 6.66 (2H, d), 4.59 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.13 (4H, t), 2.69 (4H, t), 1.95 (3H, s), 1.93 (3H, s) 1.30-1.74 (10H,m).

Exemple 119 : Sel disodique de l'acide 2-amino-5-({1-[(20-{[3-(4-amino-3-carboxybenzoyl)-1-méthoxy-2-méthylindolizin-8-yl]oxy}-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-yl)oxy]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoïque

Etape A : 2-Amino-5-({8-[(20-iodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-yl)oxy]-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle

118

A la solution de 2,0 g (5,64 m.moles) de 2-amino-5-[(8-hydroxy-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (décrit dans l'Etape F de **l'Exemple 1**) dans 56 ml de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte 12 ml (6,0 m.moles) d'hexaméthyldisilylamidure de potassium (solution 0,5 M dans toluène) à –20 °C sous azote. On observe la formation d'un précipité rouge. On laisse revenir le mélange à température ambiante et on ajoute 18,5 g (33,9 m.moles) de 1,20-diiodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosane (Exemple R1). On agite la solution à température ambiante pendant 18 heures. On verse le milieu réactionnel dans une solution d'acide chlorhydrique (1 M) et on extrait avec un mélange acétate d'éthyle/tétrahydrofurane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/méthanol : 100/0 à 90/10). On obtient 2,3 g (53 %) d'une huile jaune.

MH^+ = 773,1

Etape B : 2-amino-5-({1-[(20-{[3-(4-amino-3-carboxybenzoyl)-1-méthoxy-2-méthylindolizin-8-yl]oxy}-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-yl)oxy]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle

A la solution de 0,63 g (1,94 m.mole) de 2-amino-5-[(1-hydroxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (décrit dans la demande de brevet WO2003084956) dans 7 ml de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte 3,88 ml (1,94 m.moles) d'hexaméthyldisilylamidure de potassium (solution 0,5 M dans toluène) à –20 °C sous azote. On observe la formation d'un précipité rouge auquel on ajoute 0,5 g (0,65 m.mole) du dérivé iodé obtenu dans **l'Etape A** ci-dessus. On agite la solution à température ambiante pendant 18 heures. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse saturée de sulfate de potassium et on extrait avec un mélange acétate d'éthyle/tétrahydrofurane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/méthanol : 100/0 à 90/10). On obtient 0,42 g (67 %) d'une huile jaune.

MH^+ = 969,3 avec RT = 22,05 (méthode A)

Etape C

En procédant selon le procédé décrit dans les Etapes D et E de **l'Exemple 7**,

on réalise la saponification du diester méthylique obtenu dans l'Etape précédente et la salification avec la soude (sel disodique, 4,5 moles d'eau).

point de fusion : 280°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 9.07 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.12 (2H, d), 7.55 (1H, d), 7.34 (2H, dd), 6.96 (1H, dd), 6.71 (1H, ddd), 6.52-6.60 (3H, m), 6.36 (1H, d), 4.22 (2H, large t), 4.06 (2H, large t), 3.83 (2H, large t), 3.76 (3H, s), 3.46-3.67 (22H, m), 1.98 (3H, s), 1.91 (3H, s) (les protons des -NH_2 donnent un signal large 6.0-9.0 ppm)

Exemple 120 : Sel disodique de l'acide 2-amino-5-({6-[(20-{[3-(4-amino-3-carboxybenzoyl)-1-méthoxy-2-méthylindolizin-8-yl]oxy}-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-yl)oxy]-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoïque

En procédant selon le procédé décrit dans les Etapes B et C de l'**Exemple 119**, on prépare l'**Exemple 120** à partir du 2-amino-5-({8-[(20-iodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-yl)oxy]-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle (décrit dans l'Etape A de l'**Exemple 119**) et du 2-amino-5-[(6-hydroxy-1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (décrit dans l'Etape F de l'**Exemple 11**). (Sel disodique, 6,4 moles d'eau).

point de fusion : 274°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 8.89 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.12 (2H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.34 (2H, m), 6.85 (1H, dd), 6.53-6.60 (3H, m), 6.37 (1H, d), 4.21 (2H, large t), 4.03 (2H, large t), 3.83 (2H, large t), 3.80 (3H, s), 3.70-3.77 (5H, m), 3.46-3.65 (20H, m), 1.93 (3H, s), 1.91 (3H, s) (les protons des -NH_2 donnent un signal large 6.0-9.0 ppm)

Exemple 121 : Sel disodique de l'acide 2-amino-5-({1-[(20-{4-[3-(4-amino-3-carboxybenzoyl)-1-méthoxyindolizin-2-yl]phénoxy}-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-yl)oxy]-2-méthylindolizin-3-yl}carb onyl)benzoïque

Etape A : 2-amino-5-[(2-{4-[(20-iodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-yl)oxy]phényl}-1-méthoxyindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle

En procédant selon le protocole décrit dans l'Etape A de **l'Exemple 119,** on prépare le 2-amino-5-[(2-{4-[(20-iodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-yl)oxy]phényl}-1-méthoxyindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (huile marron) par alkylation du 2-amino-5-{[2-(4-hydroxyphényl)-1-méthoxyindolizin-3-yl]carbonyl}benzoate de méthyle (composé obtenu en adaptant les protocoles décrits dans la demande de brevet WO2003084956) avec le 1,20-diiodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosane (**Exemple R1**).

MH^+ = 835,2 avec RT = 21,15 min (méthode A)

Etape B : 2-Amino-5-({1-[(20-{4-[3-(4-amino-3-carboxybenzoyl)-1-méthoxyindolizin-2-yl]phénoxy}-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-yl)oxy]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle

En procédant selon le protocole décrit dans l'Etape B de l'**Exemple 119,** on prépare le 2-amino-5-({1-[(20-{4-[3-(4-amino-3-carboxybenzoyl)-1-méthoxyindolizin-2-yl]phénoxy}-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-yl)oxy]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle (huile jaune) par alkylation du 2-amino-5-[(1-hydroxy-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle (décrit dans la demande de brevet WO2003084956) avec le dérivé iodé obtenu dans l'**Etape A** ci-dessus.

MH^+ = 1031,3 avec RT = 22,79 min (méthode A)

Etape C

Même procédure que dans l'Etape C de l'**Exemple 119** (sel disodique, 8 moles d'eau).

point de fusion : 196°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 9.04 (1H, d), 8.80 (1H, d), 8.13 (2H, dd), 7.56 (2H, dd), 7.33 (1H, dd), 7.13 (2H, d),7.04 (1H, dd), 6.93-6.96 (2H, m), 6.70-6.76 (4H, m), 6.56 (1H, dd), 6.12 (1H, d), 4.07 (2H, large t), 4.00 (2H, large t), 3.62-3.70 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.45-3.59 (20H, m), 1.98 (3H, s) (les protons des $-NH_2$ donnent un signal large 6.0-9.0 ppm)

Préparation et/ou références des réactifs utilisés dans les étapes de dimérisations des Exemples 1 à 121 décrits ci-dessus.

Exemple R1 : 1,20-Diiodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosane

CAS 153399-56-5 ; J.-F. Nierengarten, C. O. Dietrich-Buchecker et J.-P Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116(1), 375-376.

Exemple R2 : 1,17-Diiodo-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane

CAS 118798-05-3 ; C. O. Dietrich-Buchecker et J. P. Sauvage, *Angew. Chem.*, 1989, 101 (2), 192-194.

Exemple R3 : 1,14-Diiodo-3,6,9,12-tétraoxatétradécane

CAS 76871-59-5 ; L. A. Frederick, T. M. Fyles, N. P. Gurprasad, D. M. Whitfield, *Can. J. Chem*, 1981, 59, 1724-1733.

Exemple R4: 1-Iodo-2-{2-[2-(2-iodoéthoxy)éthoxy]éthoxy}ethane

CAS 36839-56-2 ; N. K. Dalley, K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw, M. M. England, X. Kou, R. M. Izatt, *Tetrahedron*, 1994, 50 (9), 2721-2728.

Exemple R5 : 1-Iodo-2-[2-(2-iodoéthoxy)éthoxy]éthane

CAS 36839-55-1 : commercial

Exemple R6 : 1-Bromo-2-(2-bromoéthoxy)éthane

CAS 5414-19-7 : commercial

Exemple R7 : Ethane-1,2-diylbis(oxyéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylèneméthylène)diméthanesulfonate

A la solution de 0,40 g (1,10 m.mole) de l'[éthane-1,2-diylbis(oxyéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylène)]diméthanol (CAS 197573-04-9; J. E. Kickham,. S. J. Loeb, S. L. Murphy, *Chemistry-A European Journal*, 1997, 3(8), 1203-1213) dans 8 ml de dichlorométhane à –20°C sous azote, on ajoute 0,46 ml (3,31 m.moles) de triéthylamine et 0,18 ml (2,26 m.moles) de chlorure de mésyle. On agite la solution à –20°C pendant 3 heures puis on la coule dans de l'acide chlorhydrique (1 M) et on extrait du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 0,50 g (88%) d'une huile incolore.

MNH4+ = 536,3

Exemple R8 : 1,1'-[éthane-1,2-diylbis(oxyéthane-2,1-diyloxy)]bis[4-(bromométhyl)benzene]

CAS 110911-60-9 ; B. Cabezon, J. F. Cao, M. Raymo, J. F. Stoddart, A. J. P. White et D. J. Williams, *Chemistry-A European Journal*, 2000, 6(12), 2262-2273.

Exemple R9 : 1,1'-[octane-1,8-diyloxy)]bis[4-(bromométhyl)benzene]

CAS 263715-25-9 ; C. A. Schalley, G. Silva; Nising, F. Carl; P. Linnartz, *Helvetica Chimica Acta*, 2002, 85(6), 1578-1596.

Exemple R10 : Pipérazine-1,4-diyldiéthane-2,1-diyl diméthanesulfonate

CAS 48185-66-6 ; décrit dans Sv. Zikolova, R. Konstantinova, L.Zhelyazkov, G. Sheikova, Trudove na Nauchnoizsledovatelskiya Khimikofarmatsevtichen Institut, 1972, 7, 117-22.

Exemple R11 : 1,3-bis(2-Iodoéthyl)-5-méthoxybenzene

Etape A : Diéthyl 2,2'-[(5-méthoxy-1,3-phénylène)bis(oxy)]diacétate

A la suspension de 3,1 g (71,4 m.moles) d'hydrure de sodium (60% dispersion dans l'huile) dans 180 ml de 1-méthyl-2-pyrolidinone sous argon, on ajoute 5,0 g (35,7 m.moles) du 5-méthoxybenzene-1,3-diol puis au bout de 10 minutes 8,7 ml (78,5 m.moles) de 2-bromoacétate d'éthyle. On agite le mélange à température ambiante pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de potassium, une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de sodium puis concentrée à sec. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle = 95/5). On obtient 5,9 g (53%) d'une gomme incolore.

MH^+ = 313,1

Etape B : 2,2'-[(5-Méthoxy-1,3-phénylène)bis(oxy)]diéthanol

Dans un tricol sous argon, on introduit 10 ml d'hydrure d'aluminium de lithium (1 M dans le tétrahydrofurane). Après avoir refroidi la solution à 0°C, on ajoute 1,0 g (3,2 m.moles) de diéthyl 2,2'-[(5-méthoxy-1,3-phénylène)bis(oxy)]diacétate en solution dans 6 ml de tétrahydrofurane. On observe la formation d'un précipité blanc. Au bout d'une heure d'agitation à température ambiante, on additionne lentement de l'acétate d'éthyle à 0°C. On verse le mélange dans une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de potassium et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée ave une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de sodium puis concentrée à sec. On obtient 1,0 g (78%) d'une poudre blanche.

MH+ = 229,5

Etape C

A la solution de 0,43 g (1,88 m.mole) du diol obtenu dans l'Etape précédente dans 3 ml d'acétonitrile, 4,5 ml d'éther éthylique et 2 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 1,28 g (4,88 m.moles) de triphénylphosphine et 0,35 g (5,14 m.moles) d'imidazole. Après avoir refroidit la solution à 0°C, on additionne 1,36 g (5,36 m.moles) d'iode par portion. La solution est agitée à 0°C pendant 2 heures puis à température ambiante pendant 16 heures. Elle est versée dans une solution de bisulfite de sodium (10%) et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/acétate d'éthyle = 100/0 à 60/60). On obtient 0,75 g (89%) d'une poudre blanche.

MH+ = 449,0

Exemple R12 : Diacide 3,3'-[octane-1,8-diylbis(oxy)]benzoïque

CAS 112763-29-8 ; D. Ramprasad, W. K. Lin, K. A. Goldsby, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110(5), 1480-1487.

Exemple R13 : Diacide 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy]}benzoïque

Etape A : 3-(2-chloro-2-oxoéthoxy)benzoate d'éthyle

A une solution de 20,0 g (89,2 m.moles) d'acide [3-(éthoxycarbonyl)phénoxy]acétique (A. Banerjee, M. M. Adak, S. Das, S. Banerjee, S. Sengupta, *Indian Chem. Soc.*, 1987, 64, 1, 34-37) dans 200 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 32,5 ml (0,45 mole) de chlorure de thionyle et 10µl de N,N-diméthylformamide. Le mélange est agité à reflux pendant 1 heure puis est concentré à sec et séché sous vide à 50 °C une nuit et utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Etape B

A la solution de 21,4 g (88,2 m.moles) du chlorure d'acide obtenu dans l'étape précédente dans 170 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte 2,95 ml (44,1 m.moles) d'éthane 1,2-diamine en solution dans 10 ml de dichlorométhane et 12,3 ml (88,2 m.moles) de triéthylamine à température ambiante. La réaction est exothermique (on refroidit à l'aide d'un bain de glace) et on observe la formation d'un précipité blanc. Une fois l'addition terminée, on agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 1 heure. Après dilution avec du dichlorométhane, on lave la phase organique

avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de potassium, une solution de bicarbonate de sodium saturée et on la sèche sur sulfate de sodium avant de la concentrer à sec. Le solide obtenu est repris dans l'heptane, filtré et séché pour fournir 19,2 g (92%) d'une poudre blanche.

MH^+ = 473,3

Etape C

A la suspension de 19,5 g (40,3 m.moles) du diester éthylique dans 65 ml de 1,4-dioxane et 65 ml d'éthanol, on ajoute 100 ml de soude (1 M) puis on chauffe le mélange à 100 °C pendant 1 heure. La solution limpide est coulée dans 150 ml d'acide chlorhydrique (1 M). Le précipité obtenu est filtré, lavé abondamment à l'eau puis séché sous vide à 50 °C pour fournir 14,4 g (85%) d'une poudre blanche.

MH^+ = 417,3 ; point de fusion : 282°C

Exemple R14 : Diacide 4,4'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy]}benzoïque

Etape A

A 4,6 g (16,1 m.moles) d'acide {4-[(benzyloxy)carbonyl]phénoxy}acétique (décrit dans la demande de brevet WO2001060813) en solution dans 50 ml dichlorométhane, on ajoute 4,9 ml (35,4 m.moles) de triéthylamine et 7,8 g (17,7 m.moles) de BOP® sous argon à 0 °C. Au bout de 30 minutes, on ajoute 0,54 ml (8,03 m.moles) d'éthane 1,2-diamine. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle et extrait avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Un précipité se forme, il est filtré, lavé à l'eau puis séché. On obtient 3,0 g d'une poudre blanche qui est utilisée sans purification dans l'étape de saponification suivante.

Etape D

On ajoute 12,6 ml de soude (1 M) à la solution de 3,0 g (5,03 m.moles) du diester éthylique obtenu dans l'étape C ci-dessus dans 40 ml de 1-méthyl-2-pyrolidinone. On agite la solution à température ambiante pendant 16 heures. On acidifie le milieu réactionnel en ajoutant de l'acide chlorhydrique (1 M). On filtre le précipité et on le lave à l'eau. On obtient après séchage sous vide 1,3 g d'une poudre blanche.

MH^+ = 417,5 ; point de fusion : 270°C

Exemple R15: **Sel sodique du diacide 3,3'-{[2-(diméthylamino)propane-1,3-diyl]bis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy]}benzoïque**

En suivant les procédés décrits dans les Etapes A à C de **l'Exemple R13,** on prépare l'**Exemple R15** par dimérisation de l'acide [3-(éthoxycarbonyl)phénoxy]acétique avec la N^2,N^2-diméthylpropane-1,2,3-triamine. Pour de l'étape C, lorsque la saponification du diester est terminée, le milieu réactionnel est concentré à sec, repris dans du toluène et concentré à sec, puis dissout dans du méthanol et concentré à sec pour donner une gomme jaune. Le produit est dissout dans le méthanol et précipité dans de l'éther diisopropylique. Le précipité est filtré et séché sous vide à 50°C pour donner une poudre blanche.

MH^+ = 474,4 ; point de fusion : 280°C

Exemple R16: **Sel sodique du diacide 3,3'-({2-[(diméthylamino)méthyl]propane-1,3-diyl}bis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy])benzoïque**

En suivant les procédés décrits dans **l'Exemple R15,** on prépare l'**Exemple R16** par dimérisation de l'acide [3-(éthoxycarbonyl)phénoxy]acétique avec la 2-(aminométhyl)-*N*,*N*-diméthylpropane-1,3-diamine. On obtient une poudre blanche.

MH^+ = 488,4 ; point de fusion : 289°C

Exemple R17: **Diacide 3,3'-{(2-hydroxypropane-1,3-diyl)bis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy]}benzoïque**

En suivant les procédés décrits dans les Etapes A à C de **l'Exemple R13,** on prépare l'**Exemple R15** par dimérisation de l'acide [3-(éthoxycarbonyl)phénoxy]acétique avec le 1,3-diaminopropan-2-ol. On obtient une poudre blanche.

MH^+ = 447,4 ; point de fusion : 201°C

Exemple R18: **Sel sodique du diacide 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[(méthylimino)éthane-2,1-diyloxy]}benzoïque**

Etape A

Le mélange de 4,0 g (12,5 m.moles) de 3-(2-iodoéthoxy)benzoate d'éthyle (voir préparation de l'analogue ester méthylique CAS 225122-62-3 : P.D. Greenspan, et al., *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 4524-4534.), 0,78 ml (6,2 m.moles) de *N*,*N*-diméthyléthane-1,2-diamine et 1,73 g (12,3 m.moles) de carbonate de potassium dans

23 ml de *N,N*-diméthylformamide, est chauffé à 60°C pendant 3 heures. Le mélange est refroidi à température ambiante, dilué avec de l'acétate d'éthyle et extrait avec de l'eau. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec pour donner une huile jaune.

MH^+ = 473,2

Etape B

On ajoute 6,5 ml de soude (1 M) à la suspension de 1,53 g (3,24 m.moles) du diester éthylique obtenu dans l'étape A ci-dessus dans 20 ml d'éthanol. On agite la solution à température ambiante pendant 17 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec, puis repris dans de l'éthanol et concentré à sec pour donner une poudre blanche à trois reprises. Le produit est mis en suspension dans de l'acétone et filtré puis séché sous vide à 50°C pour donner une poudre blanche.

MH^+ = 417,2 ; point fusion = 210 °C

Exemple R19 : Sel sodique du diacide 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[(benzylimino)éthane-2,1-diyloxy]}benzoïque

En suivant les procédés décrits dans les Etapes A et B de **l'Exemple R18,** on prépare l'**Exemple R19** par dimérisation du 3-(2-iodoéthoxy)benzoate d'éthyle avec la *N,N*-dibenzyléthane-1,2-diamine. On obtient une poudre blanche.

MH^+ = 569,3

Exemple R20 : Sel disodique du diacide 4,4'-{éthane-1,2-diylbis[(méthylimino)éthane-2,1-diyloxy]}benzoïque

En suivant les procédés décrits dans les Etapes A et B de **l'Exemple R18,** on prépare l'**Exemple R20** par dimérisation du 4-(2-iodoéthoxy)benzoate d'éthyle [CAS 56703-36-7 décrit dans M. Kanao *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 1988, 36(8), 2968-76] avec la *N,N*-diméthyléthane-1,2-diamine. On obtient une poudre blanche.

MH^+ = 417,1

Exemple R21 : Diacide 3,3'-[(3,4-dioxocyclobut-1-ène-1,2-diyl)bis(iminoéthane-2,1-diyloxy)]benzoïque

Etape A

Sous atmosphère d'azote et à température ambiante, 0,39 g de 3,4-diéthoxy-3-cyclobutène-1,2-dione (2,27 mmoles) est ajouté à une solution de 1,04 g de 3-(2-

aminoéthoxy)benzoate d'éthyle (4,98 mmoles) [voir préparation de l'analogue ester méthylique CAS 153938-41-1 décrit dans C.C. Appeldoorn *et al., Tetrahedron Asymm.*, 2005, 16(2), 361-372.] dans 23 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel s'épaissit au bout de 24 h de réaction. Après 6 jours d'agitation, le milieu réactionnel est filtré. Le solide obtenu est repris dans de l'éther diisopropylique, filtré et séché sous vide. Après séchage, 1,98 g (87 %) de diester éthylique est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

MH^+ = 497,2 ; point fusion = 144,8 °C

Etape B

On ajoute 4,2 ml de soude (1 M) à la solution de diester obtenu dans l'étape précédente dans 3,8 ml de diméthylsulfoxide. La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium (2,2 eq.). Le diacide carboxylique précipite, il est filtré, lavé à l'eau jusqu'à pH neutre, séché sous vide pour fournir le diacide carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

MH^+ = 441,3 ; point fusion = 281,5 °C

Exemple R22 : Sel sodique du diacide 3,3'-[(1,2-dioxoéthane-1,2-diyl)bis(iminoéthane-2,1-diyloxy)]benzoïque

Etape A

On ajoute 2,82 g (8,70 m.moles) de 1-benzotriazolyle oxalate à une solution de 2,02 g (9,67 mmoles) de 3-(2-aminoéthoxy)benzoate d'éthyle [voir préparation de l'analogue ester méthylique CAS 153938-41-1 décrit dans C.C. Appeldoorn *et al., Tetrahedron Asymm.*, 2005, 16(2), 361-372] dans 97 ml de *N,N*-diméthylformamide. Le mélange est agité à température ambiante pendant 6 jours. Le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis extrait avec un mélange acétate d'éthyle/tétrahydrofurane (1/1). La phase organique est lavée avec de l'eau jusqu'à pH neutre puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée avec du sulfate de sodium anhydre et concentrée à sec. Le solide obtenu est repris dans de l'éther diisopropylique, filtré et séché sous vide pour fournir 1,59 g (70 %) de diester sous forme d'une poudre blanche.

MH^+ = 497,2

Etape B

On ajoute 5 ml de soude (1 M) à la solution de 1,1 g (2,31 m.moles) du diester dans 35 ml de *N*-méthylpyrrolidinone. Après 21 heures d'agitation, le mllieu réactionnel est versé dans 350 ml d'acétone. Le sel de sodium précipite, il est filtré, lavé à l'acétone et séché sous vide pour fournir le diacide carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

MH^+ = 417,1

Exemple R23 : Diacide 4,4'-{éthane-1,2-diylbis[(méthylimino)(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy]}benzoïque

En suivant les procédés décrits dans les Etapes A et B de **l'Exemple R14,** on prépare **l'Exemple R23** par dimérisation de l'acide {4-[(benzyloxy)carbonyl]phénoxy}acétique (décrit dans la demande de brevet WO2001060813) avec la *N,N*-diméthyléthane-1,2-diamine. On obtient une poudre blanche.

MH^+ = 445,2 ; point de fusion : 178°C

Exemple R24: Diacide 4,4'-[oxybis(éthane-2,1-diyloxyéthane-2,1-diyloxy)]benzoïque

CAS 111630-85-4 ; K. N. Wiegel, A. C. Griffin,; M. S. Black, D. A. Schiraldi, *Journal of Applied Polymer Science*, 2004, 92(5), 3097-3106.

Exemple R25: Diacide 4,4'-[éthane-1,2-diylbis(oxyéthane-2,1-diyloxy)]benzoïque

CAS 101678-92-6 ; B. M. Vogel, S. K. Mallapragada, *Biomaterials*, 2004, Volume Date 2005, 26 (7), 721-728.

Exemple R26 : Diacide 4,4'-[oxybis(éthane-2,1-diyloxy)]benzoïque

CAS 69984-27-6 ; D. H. Hua, M. Tamura, M. Masahiro, K.Werbovetz, D. Delfin, M. Salem et P. K. Chiang, *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11, 20, 4357-4362.

Exemple R27 : Diacide 4,4'-[éthane-1,2-diylbis(oxy)]benzoïque

CAS 3753-05-7 ; R. van Helden et A. F. Bickel, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1961, 80, 1237-1253

Exemple R28 : Diacide 4,4'-[propane-1,3-diylbis(oxy)]benzoïque

CAS 3753-81-9 ; F. H. McMillan, *J. Am. Chem. Soc*, 1952, 74, 5229-5230.

Exemple R29 : Diacide 4,4'-[éthane-1,3-diylbis(oxy)]benzoïque

CAS 3753-05-7; G. Avitabile *et al.*, J. of Polymer Science, Part B: Polymer Physics, 1999, 37(14), 1687-1701.

Exemple R30 : Diacide 3,3'-[1,3-phénylènebis(sulfonyliminoéthane-2,1-diyloxy)]benzoïque

Etape A

On ajoute 0,77 ml (5,5 mmoles) de triéthylamine et 0,61 g (2,2 mmoles) de chlorure de 1,3-benzenedisulfonyle à une solution de 1,01 g (4,84 mmoles) de 3-(2-aminoéthoxy)benzoate d'éthyle [voir préparation de l'analogue ester méthylique CAS 153938-41-1 décrit dans C.C. Appeldoorn *et al., Tetrahedron Asymm.*, 2005, 16(2), 361-372] dans 22 ml de dichlorométhane. Après 5 jours d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse d'acide chlorydrique (0,1 N) puis extrait à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau et avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée avec du sulfate de sodium anhydre et concentrée à sec. Le solide obtenu est repris dans de l'éther diisopropylique, filtré, séché sous vide pour fournir 1,23 g (90 %) de diester sous forme d'une poudre blanche.

MH+ = 621,2; point de fusion : 124,7 °C

Etape B

En suivant le procédé décrit dans l'Etape B de l'**Exemple R21**, on obtient le diacide carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

MH+ = 565,2; point de fusion : 226,2 °C

Exemple R31 : Diacide 3,3'-[(1,3-dioxopropane-1,3-diyl)bis(iminoéthane-2,1-diyloxy)]benzoïque

Etape A

Sous atmosphère d'azote et à température ambiante, l'EDCI (1,02 g / 5,34 mmoles), le 1-hydroxybenzotriazole (0,72 g / 5,34 mmoles), la triéthylamine (0,75 ml / 5,34 mmoles) et l'acide malonique (0,25 g / 2,43 mmoles) sont ajoutés respectivement à une solution du 3-(2-aminoéthoxy)benzoate d'éthyle [voir préparation de l'analogue ester méthylique CAS 153938-41-1 décrit dans C.C. Appeldoorn *et al., Tetrahedron Asymm.*, 2005, 16(2), 361-372] (1,02 g / 4,86 mmoles) dans 24 ml de *N,N*-diméthylformamide. Après 24 heures d'agitation, le milieu réactionnel est versé dans

130

une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de potassium puis est extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à pH neutre puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée avec du sulfate de sodium anhydre et concentrée à sec. L'huile obtenue est reprise dans de l'éther diisopropylique, un précipité blanc est obtenu, il est filtré et séché sous vide pour fournir 0,76 g (64%) de diester sous forme d'une poudre blanche.

MH+ = 487,3 ; point de fusion : 98,9 °C

Etape B

En suivant le procédé décrit dans l'Etape B de **l'Exemple R21**, on obtient le diacide carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

MH+ = 431,2 ; point de fusion : 240,8 °C

Exemple R32 : Diacide 3,3'-[1,4-phénylènebis(carbonyliminoéthane-2,1-diyloxy)]benzoïque

Etape A

En suivant le procédé décrit dans l'Etape C de **l'Exemple 53**, on réalise le couplage du 3-(2-aminoéthoxy)benzoate d'éthyle [voir préparation de l'analogue ester méthylique CAS 153938-41-1 décrit dans C.C. Appeldoorn *et al., Tetrahedron Asymm.*, 2005, 16(2), 361-372] avec l'acide téréphtalique.

MH+ = 549,3 ; point de fusion : 153,5 °C

Etape B

En suivant le procédé décrit dans l'Etape B de **l'Exemple R21**, on réalise la saponification du diester pour obtenir le diacide carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

MH+ = 493,2 ; point de fusion : 284,5 °C

Exemple R33 : Diacide 3,3'-[pyridine-3,5-diylbis(carbonyliminoéthane-2,1-diyloxy)]benzoïque

Etape A

En suivant le procédé décrit dans l'Etape C de **l'Exemple 53**, on réalise le couplage du 3-(2-aminoéthoxy)benzoate d'éthyle [voir préparation de l'analogue ester

méthylique CAS 153938-41-1 décrit dans C.C. Appeldoorn *et al., Tetrahedron Asymm.*, 2005, 16(2), 361-372] avec l'acide 3,5 pyridine carboxylique.

MH+ = 550,3; point de fusion : 121 °C

Etape B

En suivant le procédé décrit dans l'Etape B de l'**Exemple R21**, on réalise la saponification du diester pour obtenir le diacide carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

MH^+ = 494,1 ; point de fusion : 246,5°C

Exemple R34 : Diacide 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[(méthylimino)(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy]}benzoïque

En suivant les procédés décrits dans les Etapes A à C de **l'Exemple R13,** on prépare l'**Exemple R34** par dimérisation de l'acide [3-(éthoxycarbonyl)phénoxy]acétique avec la *N,N*-diméthyléthane-1,2-diamine. On obtient une poudre blanche.

MH^+ = 445,2 ; point de fusion : 179°C

Exemple R35 : Diacide 3,3'-{(1*R*,2*R*)-cyclopropane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy]}benzoïque

En suivant les procédés décrits dans les Etapes A à C de **l'Exemple R13,** on prépare l'**Exemple R35** par dimérisation de l'acide [3-(éthoxycarbonyl)phénoxy]acétique avec la 1,2-*trans*-cyclopropanediamine (CAS 758637-65-9). On obtient une poudre blanche.

MH^+ = 429,3 ; point de fusion : 121°C

Exemple R36 : Diacide 3,3'-{(1*R*,2*S*)-cyclopropane-1,2-diylbis[imino(2-oxoethane-2,1-diyl)oxy]}benzoïque

En suivant les procédés décrits dans les Etapes A à C de **l'Exemple R13,** on prépare l'**Exemple R36** par dimérisation de l'acide [3-(éthoxycarbonyl)phénoxy]acétique avec la 1,2-*cis*-cyclopropanediamine (CAS 365996-16-3). On obtient une poudre blanche.

MH^+ = 429,3 ; point de fusion : 253°C

Exemple R37 : Diacide 3,3'-{méthylènebis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy]} benzoïque

En suivant les procédés décrits dans les Etapes A à C de **l'Exemple R13,** on prépare l'**Exemple R37** par dimérisation de l'acide [3-(éthoxycarbonyl)phénoxy]acétique avec la méthylènediamine. On obtient une poudre blanche.

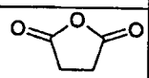
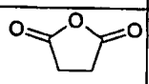
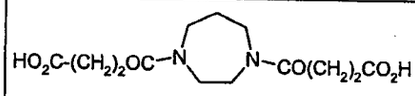
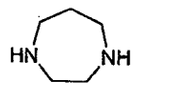
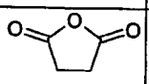
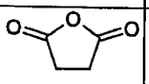
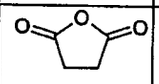
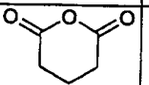
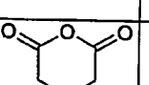
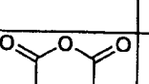
MH^+ = 401,4 ; point de fusion : 252°C

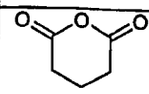
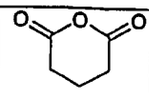
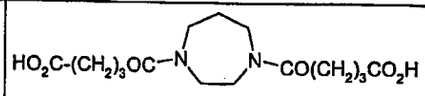
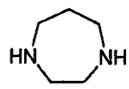
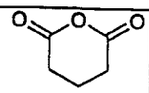
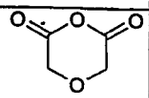
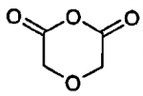
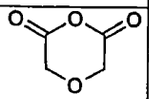
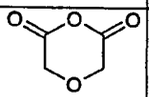
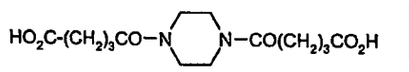
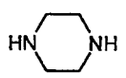
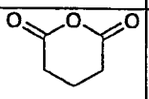
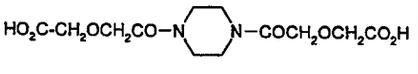
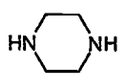
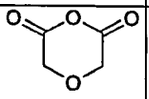
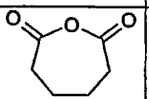
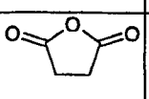
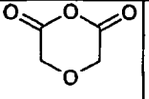
Exemple R38 : ***N, N'*-ethylène-bis-(acide *N*-méthylsuccinamique)**

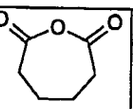
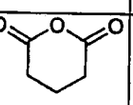
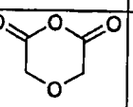
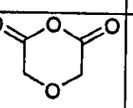
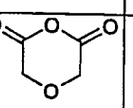
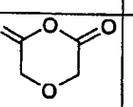
CAS 62538-62-9 ; décrit dans R.E. Asay *et al., J. Heterocyclic Chem.*, 1977, 14(1), 85-90

Exemples R39 à R64

En suivant la procédure décrite pour la préparation de l'**Exemple R38**, on prépare les diacides carboxyliques R39 à R61 avec les diamines et les anhydrides donnés dans le tableau ci-dessous.

	diacides carboxyliques	**diamines**	**anhydrides**	MH^+ / RT (Méthode D)
R39	$HO_2C\text{-}CH_2CH_2CON(CH_3)CH_2CH_2\text{-}(OCH_2CH_2)_2N(CH_3)COCH_2CH_2CO_2H$	$(CH_3)HNCH_2CH_2(OCH_2CH_2)_2NH(CH_3)$		MH^+= 377,2 RT= 0.674 min
R40	$HO_2C\text{-}CH_2CH_2CON(CH_3)CH_2CH_2\text{-}OCH_2CH_2N(CH_3)COCH_2CH_2CO_2H$	$(CH_3)HNCH_2CH_2OCH_2CH_2NH(CH_3)$		MH^+= 333,0 RT= 0,635 min
R41				MH^+= 301,0 RT= 0,251 min
R42	$HO_2C\text{-}CH_2CH_2CON(CH_3)(CH_2)_8\text{-}N(CH_3)COCH_2CH_2CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_8NH(CH_3)$		MH^+= 373,2 RT= 0,989 min
R43	$HO_2C\text{-}CH_2CH_2CON(CH_3)CH_2CH_2\text{-}CH_2N(CH_3)COCH_2CH_2CO_2H$	$(CH_3)HNCH_2CH_2CH_2NH(CH_3)$		MH^+= 303,2 RT= 0,561 min
R44	$HO_2C\text{-}(CH_2)_3CON(CH_3)CH_2CH_2\text{-}(OCH_2CH_2)_2N(CH_3)CO(CH_2)_3CO_2H$	$(CH_3)HNCH_2CH_2(OCH_2CH_2)_2NH(CH_3)$		MH^+= 405,2 RT= 0,740 min
R45	$HO_2C\text{-}(CH_2)_3CON(CH_3)(CH_2)_8N(CH_3)CO(CH_2)_3CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_8NH(CH_3)$		MH^+= 401,2 RT= 1,028 min
R46	$HO_2C\text{-}(CH_2)_3CON(CH_3)(CH_2)_6N(CH_3)CO(CH_2)_3CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_6NH(CH_3)$		MH^+= 373,2 RT= 0,885

				min
R47	HO_2C-$(CH_2)_3CON(CH_3)CH_2CH_2$-$OCH_2CH_2N(CH_3)CO(CH_2)_3CO_2H$	$(CH_3)HNCH_2CH_2$ $OCH_2CH_2NH(CH_3)$		MH^+= 361,1 RT= 0,734 min
R48	HO_2C-$(CH_2)_3CON(CH_3)$ $(CH_2)_2N(CH_3)CO(CH_2)_3CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_2NH(CH_3)$		MH^+= 317,2 RT= 0,599 min
R49				MH^+= 329,0 RT= 0,623 min
R50	HO_2C-$CH_2OCH_2CON(CH_3)CH_2CH_2$-$(OCH_2CH_2)_2N(CH_3)COCH_2OCH_2CO_2H$	$(CH_3)HNCH_2CH_2$ $(OCH_2CH_2)_2NH(CH_3)$		MH^+= 409,2 RT= 0,616 min
R51	HO_2C-$CH_2OCH_2CON(CH_3)(CH_2)_8$-$N(CH_3)COCH_2OCH_2CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_8$ $NH(CH_3)$		MH^+= 405,2 RT= 0,953 min
R52	HO_2C-$CH_2OCH_2CON(CH_3)(CH_2)_6$-$N(CH_3)COCH_2OCH_2CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_6$ $NH(CH_3)$		MH^+= 377,2 RT= 0,786 min
R53	HO_2C-$CH_2OCH_2CON(CH_3)(CH_2)_3$-$N(CH_3)COCH_2OCH_2CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_3NH(CH_3)$		MH^+= 355,2 RT= 0,413 min
R54				MH^+= 315,2 RT= 0,591 min
R55				MH^+= 319,2 RT= 0,181 min
R56	HO_2C-$(CH_2)_4CON(CH_3)$ $(CH_2)_3N(CH_3)CO(CH_2)_4CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_3NH(CH_3)$		MH^+= 359,2 RT= 0,770 min
R57	HO_2C-$(CH_2)_2CON(CH_3)$ $(CH_2)_6N(CH_3)CO(CH_2)_2CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_6NH(CH_3)$		MH^+= 345,2 RT= 0,831 min
R58	HO_2C-$CH_2OCH_2CON(CH_3)CH_2CH_2OCH_2$ $CH_2N(CH_3)COCH_2OCH_2CO_2H$	$(CH_3)HNCH_2CH_2OCH_2$ $CH_2NH(CH_3)$		MH^+= 365,0 RT= 0,507 min

R59	HO_2C-$(CH_2)_4CON(CH_3)$ $(CH_2)_2N(CH_3)CO(CH_2)_4CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_2NH(CH_3)$		MH^+= 345,2 RT= 0,717 min
R60	HO_2C-$(CH_2)_3CON(CH_3)$ $(CH_2)_3N(CH_3)CO(CH_2)_3CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_3NH(CH_3)$		MH^+= 331,2 RT= 0,671 min
R61	HO_2C-$CH_2OCH_2CON(CH_3)CH_2$- $CH_2N(CH_3)COCH_2OCH_2CO_2H$	$(CH_3)HNCH_2$- $CH_2NH(CH_3)$		MH^+= 321,2 RT= 0,210 min
R62	HO_2C-$CH_2OCH_2CONHCH_2$- $CH_2NHCOCH_2OCH_2CO_2H$	$H_2NCH_2CH_2NH_2$		MH^+=293,2 RT=0,167 min
R63	HO_2C-$CH_2OCH_2CONHCH_2CH_2O$ $CH_2CH_2NHCOCH_2OCH_2CO_2H$	$H_2NCH_2CH_2OCH_2CH_2N$ H_2		MH^+=337,2 RT=0,263 min
R64	HO_2C-$CH_2OCH_2CONH(CH_2CH_2O)_2$ $CH_2CH_2NHCOCH_2OCH_2$-CO_2H	$H_2N(CH_2CH_2O)_2$- $CH_2CH_2NH_2$		MH^+=381,2 RT=0,487 min

<u>Exemple R65</u> : 2,2'-[Ethane-1,2-diylbis(oxyéthane-2,1-diyloxy-4,1-phénylène)] bis(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane)

Le mélange de 3,0 g (13,6 m.moles) de 4-(4,4,5,5-tétramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénol, 2,51 g (6,82 m.moles) de 1-iodo-2-[2-(2-iodoéthoxy)éthoxy]éthane (Exemple R5) et 8,9 g (27,3 m.moles) de carbonate de cesium dans 30 ml de *N,N*-diméthylformamide est chauffé à 60°C pendant 5 heures. La solution est coulée dans une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de potassium et extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec. Le solide obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (gradient cyclohexane/éther diisopropylique = 90/10 à 0/100) pour fournir 1,8 g (47 %) d'une poudre banche.

MH+ = 555,5 ; point de fusion : 97°C

Exemple R66 : 2,2'-[Oxybis(éthane-2,1-diyloxyéthane-2,1-diyloxy-4,1-phénylène)] bis(4,4,5,5-teétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane)

En suivant le procédé décrit dans **l'Exemple R65**, on prépare l'**Exemple R66** par dimérisation du 4-(4,4,5,5-tétramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénol avec 1-iodo-2-{2-[2-(2-iodoéthoxy)éthoxy]éthoxy}éthane (Exemple R4). On obtient une poudre blanche.

MH+ = 599,4 ; point de fusion : 55°C

Exemple R67 : 2,2'-[Ethane-1,2-diylbis(oxyéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylène)] bis(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane)

En suivant le procédé décrit dans l'**Exemple R65**, on prépare l'**Exemple R67** par dimérisation du 3-(4,4,5,5-tétramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénol avec 1-iodo-2-[2-(2-iodoéthoxy)éthoxy]éthane (Exemple R5). On obtient une poudre blanche.

MNH_4+ = 572,4

Exemple R68 : Diacide [oxybis(éthane-2,1-diyloxyéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylène)]boronique

Le mélange de 3,0 g (13,6 m.moles) de 3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénol, 2,82 g (6,82 m.moles) de 1-iodo-2-{2-[2-(2-iodoéthoxy)éthoxy]éthoxy}éthane (Exemple R4) et 8,88 g (27,3 m.moles) de carbonate de cesium dans 30 ml de *N,N*-diméthylformamide est chauffé à 60°C pendant 5 heures. La solution est coulée dans une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de potassium et extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec. On obtient le diester boronique cible en partie hydrolysé en acide boronique.

Le brut réactionnel est mis en solution dans un mélange de 20 ml de 1,2-diméthoxyéthane et de 80 ml d'eau en présence de 3,18 g (30,1 m.moles) de carbonate de sodium. Après 3 jours d'agitation à température ambiante, la solution aqueuse est lavée avec de l'acétate d'éthyle puis acidifiée avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénosulfate de potassium et extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée à sec. On obtient 0,82 g (28%) d'une poudre blanche.

MH+ = 435,3

136

Exemple R69 : Acide 3-{2-[(2-{[(4-carboxyphénoxy)acétyl]amino}éthyl)amino]-2-oxoéthoxy}benzoïque

Etape A : 3-{2-[(2-Aminoéthyl)amino]-2-oxoéthoxy}benzoate d'éthyle

A 2,06 g (9,2 m.moles) d'acide {4-[(benzyloxy)carbonyl]phénoxy}acétique (décrit dans la demande de brevet WO2001060813) dans 46 ml de dichlorométhane sous atmosphère d'azote et à température ambiante, on ajoute 1,94 ml (14 m.moles) de triéthylamine, 5,73 g (11 mmoles) de PyBOP et 1,45 ml (9,2 m.moles) de *N-tert*-butyloxycarbonyl-éthylenediamine. Après 22 heures d'agitation, le milieu réactionnel est coulé dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (0,1 N) puis est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium anhydre et concentrée à sec. L'huile obtenue est reprise dans de l'éther diisopropylique, le précipité blanc obtenu est filtré, séché sous vide pour fournir 1,95 g (58 %) du carbamate sous forme d'une poudre blanche.

A température ambiante, 5,64 ml (76 m.moles) d'acide trifluoroacétique sont ajoutés à une solution de 1,39 g (3,80 mmoles) du carbamate dans 24 ml de dichlorométhane. Après 4 h 30 d'agitation, 100ml de 1,2-dichloroéthane sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite concentré à sec. L'huile obtenue est versée dans une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extraite avec un mélange tétrahydrofurane / acétate d'éthyle (1 / 1). La phase organique est concentrée à sec, l'huile obtenue est séchée sous vide pour fournir 1,09 g (86%) de l'amine sous forme d'une huile jaune.

MH^+ = 267,3

Etape B : 3-{2-[(2-{[(4-Carboxyphénoxy)acétyl]amino}éthyl)amino]-2-oxoéthoxy}benzoate d'éthyle

Sous atmosphère d'azote et à température ambiante, 0,86 ml (6,12 m.moles) de triéthylamine, 2,55 g (4,89 m.moles) de PyBOP et 1,09 g (4,08 m.moles) de 3-{2-[(2-aminoéthyl)amino]-2-oxoéthoxy}benzoate d'éthyle sont ajoutés respectivement à une solution de 0,91 g (4,08 m.moles) de {4-[(éthyloxy)carbonyl]phénoxy}acétique (CAS 30893-58-4) dans 20 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est hétérogène. Après 5 heures d'agitation, le milieu réactionnel est filtré. Le filtrat obtenu est concentré à sec. Le résidu obtenu est versé dans une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le solide obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide pour fournir 1,22 g (63 %) du diester sous forme d'une poudre blanche.

MH^+ = 473,2; point de fusion : 117,5 °C

Etape C

En suivant le procédé décrit dans l'Etape B de l'**Exemple R21**, on réalise la saponification du diester pour obtenir le diacide carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

MH^+ = 417,2 ; point de fusion : 257,1 °C

Les résultats de tests pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* effectués en vue de déterminer des propriétés des composés de l'invention sont répertoriés ci-dessous ;

Modèle de prolifération des Baf/3-FGFR1β ou FGF-R4α

Obtention des constructions récepteurs chimériques

Les récepteurs chimériques sont réalisés entre la partie intracellulaire du hMpl (NM_005373) et les domaines transmembranaires et extracellulaires de FGF-R1β ou FGF-R4α.

Pour chaque récepteur du FGF, les fragments FGF-R (BamH*I* – Sac*I*) et hMpl (Sac*I* – Not*I*) sont simultanément clonés dans le vecteur pEF6 (Invitrogen) digérés par BamH*I* et Not*I*.

Transfection des BaF/3

Les cellules murines de type BaF/3 sont transfectées par électroporation. 20 µg de plasmide portant les constructions FGF-R1β-hMpl ou FGF-R4α-hMpl sont mélangés à 5.10^6 cellules reprises dans 800 µl de RPMI (invitrogen). Le mélange est soumis à deux chocs électriques de 400 V avec un intervalle de 0,1 ms. Les cellules sont reprises pendant 48h dans un milieu RPMI, 10% SVF (sérum de veau fœtal, gibco), glutamine (In vitrogen), NEAA (Non Essential Amino Acids, Invitrogen), NaPyr (pyruvate de sodium, Invitrogen) contenant 10 ng/ml d'IL-3 avant d'être sélectionnées par 10 µg/ml de blasticidine (Cayla).

138

Culture des cellules transfectées

Les lignées cellulaires BaF/3 transfectées avec les constructions FGF-FGF-R1β-hMpl ou FGF-R4α-hMpl sont maintenues dans un milieu classique pour BaF/3 contenant 10 µg/ml de blasticidine supplémenté soit par 10 ng/ml d'IL-3 soit par 10 ng/ml de FGF2 associé à 100 µg/ml d'héparine.

Mesure de prolifération cellulaire

Une culture confluente de cellules BaF/3 portant les récepteurs chimériques est passée au tiers dans du milieu de culture supplémenté en IL-3 (10 ng/ml) pendant 24 h. Puis les cellules sont déprivées en sérum pendant une nuit dans du RPMI avant d'être stimulées. La stimulation est effectuée en plaque 96 puits (microplate krystal, Porvair) et en quadriplicats. Pour chaque condition, sont ajoutés dans l'ordre : 50µl d'une solution de produit concentrée deux fois dans du RPMI et 50µl d'une suspension cellulaire à 200 000 cellules/ml dans du RPMI contenant 0,2% de SVF, du NEAA 2x, du NaPyr 2x et de la glutamine 2x. Les plaques sont incubées 28h à 37°C puis 100µl de Cell Titer Glo (Promega) sont ajoutés et la quantité d'ATP est quantifiée à l'aide d'un luminomètre (Luminoskan Ascent, Labsystems).

Les composés objets de l'invention sont des agonistes des récepteurs FGFs. Notamment ils présentent *in vitro* une activité spécifique envers le FGFR1β et le FGF-R4α comprise en tre $3x10^{-5}$ et $1x10^{-6}$M. A titre d'exemple les composés 44 et 30 sont actifs à une concentration de 30 µM sur les Baf/3-FGFR1β et FGF-R4α.

Modèle d'angiogenèse *in vitro*

Les produits sont testés pour induire le réarrangement de cellules endothéliales veineuses humaines (HUVEC) sur du matrigel (Becton dickinson 356230) dilué dans du collagène (rat Tail collagène, type I : Becton dickinson 354236). Après 24 heures, les cellules sont observées au microscope objectif X4 et la longueur des pseudo-tubules est mesurés par l'intermédiaire d'un analyseur d'image (BIOCOM-logiciel Visiolab 2000).

Pour le test d'angiogenèse in vitro, les composés de l'invention ont démontré une activité spécifique comprise entre 10^{-6} M et 10^{-12}M. A titre d'exemple les composés 2, 8 et 50 sont actifs à une concentration de 10 nM sur le modèle d'angiogénèse in vitro.

Modèle de la revascularisation post ischémique de la patte chez la souris

L'expérience est réalisée sur des souris C57 (IFFA CREDO France).

Les animaux sont anesthésiés par injection intra-péritonéale, sous un volume de 10ml/kg d'une solution de kétamine (Kétamine 1000 Virbac ®, Virbac Carros France) 50 mg/kg et de xylazine (Rompun 2%®, Bayer Pharma Puteaux France) 10 mg/kg L'animal est placé en décubitus dorsal, après rasage et désinfection de la peau par badigeonnage à la Vétédine® solution (Vétoquinol S.A. Lure France), une incision est pratiquée au niveau de la région inguinale. L'artère fémorale est excisée, les collatérales cautérisées et les artères iliaques externe et circonflexe ligaturées. La peau est suturée avec des points séparés à l'aide de fil non résorbable. Les animaux sont placés en salle de réveil dont la température est régulée à 25°C jusqu'au réveil complet.

La perfusion distale est mesurée à l'aide d'un scanner laser Doppler (LDPI Lisca Perimed modèle PIM II, AB Suède). Cette technique permet de mesurer la perfusion cutanée de la partie supérieure des pattes postérieures Ces mesures sont réalisées sous anesthésie (kétamine + xylazine), immédiatement avant l'induction chirurgicale de l'ischémie (T0) et immédiatement après (T1) pour vérifier la sévérité de l'ischémie. Des mesures au niveau de la patte saine et de la patte ischémiée sont réalisées successivement afin d'établir un déficit de perfusion exprimé en %. Des mesures, réalisées dans les mêmes conditions d'anesthésie, sont faites 3, 7 et 14 jours après l'induction de l'ischémie pour évaluer la récupération de perfusion post-ischémique.

Dans cette expérimentation, les composés de l'invention sont actifs à des doses de 1 à 50 mg/kg/jour. A titre d'exemple le composé 21 a une activité significative à une dose de 10 mg/Kg/jour par voie sous-cutanée pendant 7 jours dans le modèle d'ischémie de la patte.

140

REVENDICATIONS

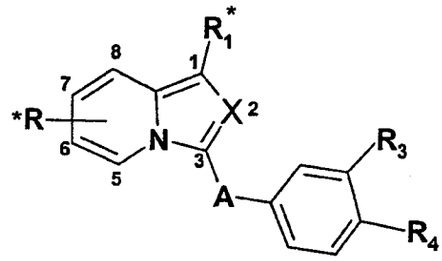
1. Composés agonistes des récepteurs FGFs répondant à la formule générale :

M_1-L-M_2

dans laquelle M_1 ou M_2 identiques ou différents représentent chacun indépendamment l'un de l'autre une unité monomère M et L représente un groupe de liaison qui lie M_1 et M_2 de façon covalente.

2. Composés agonistes des récepteurs FGFs selon la revendication 1 caractérisés en ce que ledit groupe de liaison L comprend de 1 à 25 chaînons.

3. Composés agonistes des récepteurs FGFs selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisés en ce que ladite unité monomère répond à la formule générale M qui suit:



dans laquelle,

X représente N ou C-R_2*,

A représente un radical -CO- ou -SO_2-,

* indique le site de liaison entre L avec l'unité monomère M_1 d'une part et avec l'unité monomère M_2 d'autre part; ledit site de liaison de chaque unité monomère M_1 ou M_2 étant situé sur l'un des substituants R, R_1 ou R_2,

R représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxy, ou un radical de formule :

- -CO_2R_5

- $-CO-NR_6R_7$
- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- $-O-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-O-Alk-NR_6R_7$
- -O-Alk-Ph
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- -NH-CO-Alk, ou
- $-NH-CO_2-Alk$

dans lesquels :

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;
- R_6 et R_7 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- Alk représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ;
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux $-COOR_5$;

R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxy, un radical cyano, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical de formule :

- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$
- $-CO-NH-Alk-CO_2R_5$
- -CO-NH-Ph
- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- $-O-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-O-Alk-NR_6R_7$

- -O-Alk-OR_5
- -O-Alk-Ph
- -O-Ph
- -NR_6R_7
- -NH-SO_2-Alk
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO-Alk-CO_2R_5
- -NH-CO-Alk-CO-NR_6R_7
- -NH-CO_2-Alk
- -NH-CO-Ph, ou
- un radical aryle ou hétéroaryle de 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux -CO_2R_5 ou -CO-NR_6R_7 dans lesquels Alk, Ph, R_5, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R;

R_2 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux carboxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux benzyloxy, ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ;

R_3 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical amino, un radical nitro ou un radical de formule :

- -CO_2R_5
- -CO-NR_6R_7
- -CO-NHOH
- -O-Alk
- -O-Alk-NR_6R_7
- -O-Alk-CO-NR_6R_7
- -NHOH
- -NR_6R_7

- $-N(R_8)-CO-Alk$
- $-N(R_8)-CO-CF_3$
- $-N(R_8)-CO-Ph$
- $-N(R_8)-CO_2-Alk$
- $-N(R_8)-SO_2-Alk$
- $-N(R_8)-CO-Alk-NR_6R_7$
- $-N(R_8)-SO_2-Alk-NR_6R_7$, ou
- $-NH-Alk-R_6R_7$

dans lesquels R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical $-Alk-COOR_5$ et Alk, R_5, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R;

ou R3 et R4 forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont attachés, un cycle à 6 chaînons comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome tel que l'oxygène ;

à l'état de base ou sel d'addition à un acide ou à une base, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

4. Composés selon la revendication 3, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle A représente un radical -CO-.

5. Composés selon l'une des revendications 3 ou 4, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle :

$X = C-R_2$

R sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxy ou un radical de formule :

- $-COOR_5$
- $-CO-NR_6R_7$
- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- $-O-Alk-NR_6R_7$
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- -NH-CO-Alk, ou
- $-NH-CO_2-Alk$

dans lesquels :

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;
- R_6 et R_7 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- Alk représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ;
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux $-COOR_5$;

R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxy, un radical cyano ou un radical de formule :

- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$
- $-CO-NH-Alk-CO_2R_5$
- -CO-NH-Ph
- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- $-O-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-O-Alk-NR_6R_7$
- $-O-Alk-OR_5$
- -O-Alk-Ph
- -O-Ph
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- -NH-CO-Alk
- $-NH-CO-Alk-CO_2R_5$
- $-NH-CO-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-NH-CO_2-Alk$
- -NH-CO-Ph, ou

- un radical aryle ou hétéroaryle de 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux $-CO_2R_5$ ou $-CO-NR_6R_7$ dans lesquels Alk, Ph, R_5, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R;

R_2 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ;

R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical nitro, un radical de formule

- $-NR_6R_7$
- -NH-CO-Alk
- $-NH-SO_2$-Alk
- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$, ou
- -CO-NHOH

dans lesquels Alk, Ph, R_5, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R;

à l'état de base ou sel d'addition à un acide ou à une base, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle :

$X = C-R_2$

R sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical carboxy ou un radical de formule :

- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$

146

- -O-Alk-CO-NR_6R_7
- -O-Alk-NR_6R_7
- -O-Alk-Ph
- -NR_6R_7
- -NH-SO_2-Alk, ou
- -NH-CO-Alk

dans lesquels :

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;
- R_6 et R_7 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ;
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux –$COOR_5$;

R_1 représente un atome d'halogène, un radical hydroxy, un radical carboxy ou un radical de formule :

- -O-Alk
- -O-Alk-CO_2R_5
- -O-Alk-Ph
- -O-Ph
- -NR_6R_7
- -NH-CO-Ph, ou
- un radical aryle ou hétéroaryle à 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux -CO_2R_5 ou -CO-NR_6R_7 dans lesquels Alk, Ph, R_5, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R;

R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone;

R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical hydroxy, un radical de formule $CO\text{-}NR_6R_7$, ou un radical de formule $-NH\text{-}SO_2\text{-}Alk$ dans lesquels Alk, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R ;
à l'état de base ou sel d'addition à un acide ou à une base, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

7. Composés selon la revendication 6 caractérisés en ce que,
R sur les positions 6 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ;
R_1 représente un radical hydroxy, ou un radical de formule :

- -O-Alk
- -O-Alk-Ph
- $-NR_6R_7$, ou
- -NH-CO-Ph

dans lesquels Alk, Ph, R_6 et R_7 sont tels que définis dans la revendication 6.
R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ;
R_3 représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical carboxy ;
R_4 représente un radical amino ;
à l'état de base ou sel d'addition à un acide ou à une base, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

8. Composés selon l'une des revendications 3 ou 4, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle :

X = N ;

R sur les positions 5, 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-*a*]pyridine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxy ou un radical de formule :

- $-CO_2R_5$
- $-CO\text{-}NR_6R_7$
- -O-Alk

148

- -O-Alk-CO_2R_5
- -O-Alk-CO-NR_6R_7
- -O-Alk-NR_6R_7
- -O-Alk-Ph
- -NR_6R_7
- -NH-SO_2-Alk
- -NH-CO-Alk, ou
- -NH-CO_2-Alk

dans lesquels :

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;
- R_6 et R_7 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- Alk représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ;
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux –$COOR_5$;

R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical cyano ou un radical de formule :

- -CO_2R_5
- -CO-NH-Ph
- -NR_6R_7
- -NH-SO_2-Alk
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO_2-Alk
- -NH-CO-Ph, ou
- un radical aryle ou hétéroaryle à 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de

carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux $-CO_2R_5$ ou $-CO-NR_6R_7$ dans lesquels Alk, Ph, R_5, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R;

R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical nitro, ou un radical de formule

- $-NR_6R_7$
- -NH-CO-Alk
- $-NH-SO_2$-Alk
- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$, ou
- -CO-NHOH

dans lesquels Alk, Ph, R_5, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R;

ou R3 et R4 forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons, comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome tel que l'oxygène ;
à l'état de base ou sel d'addition à un acide ou à une base, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

9. Composés selon la revendication 8, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle :

X = N ;

R sur les positions 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-a]pyridine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxy, un radical carboxy ou un radical de formule :

- $-CO-NR_6R_7$
- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- -O-Alk-Ph
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2$-Alk, ou

150

- -NH-CO-Alk

dans lesquels :

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;
- R_6 et R_7 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- Alk représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ;
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux $-COOR_5$;

R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical carboxy ou un radical de formule :

- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO-Ph, ou
- un radical aryle ou hétéroaryle à 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux $-CO_2R_5$ ou $-CO-NR_6R_7$ dans lesquels Alk, Ph, R_5, R_6 et R_7 sont tels que définis au niveau du groupe R;

R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical hydroxy, ou un radical de formule $CO-NR_6R_7$ ou $-NH-SO_2-Alk$;
à l'état de base ou sel d'addition à un acide ou à une base, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

10. Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce que,

R sur la position 8 de l'imidazo[1,5-a]pyridine représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, ou un radical carboxy,

R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical de formule -NH-CO-Ph, ou un radical aryle ou hétéroaryle à 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux $-CO_2R_5$,

dans lesquels Alk, Ph, R_5 sont tels que définis dans la revendication 9;

R_3 représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical carboxy ;

R_4 représente un radical amino ;

à l'état de base ou sel d'addition à un acide ou à une base, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

11. Composés agonistes des récepteurs FGF selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce que M_1 est une unité monomère de formule générale M telle que définie dans l'une des revendications 3 à 7 et M_2 est une unité monomère de formule M telle que définie dans l'une des revendications 8 à 10 ;

à l'état de base ou sel d'addition à un acide ou à une base, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

12. Composés selon l'une quelconque des revendications 3 à 11 dans lequel le groupe de liaison L comprend de 8 à 20 chaînons ;

à l'état de base ou sel d'addition à un acide ou à une base, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

13. Composés selon l'une quelconque des revendications 3 à 12 caractérisés en ce que :

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 par le radical R_1 ou ;

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 par le radical R_2 ou ;

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 par le radical R en sa position 8 ou ;

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 par le radical R en sa position 7 ou ;

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 par le radical R en sa position 6 ou ;

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 d'une part par le radical R en sa position 8 et d'autre part par le radical R en sa position 7 ou 6, ou;

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 d'une part par le radical R en sa position 7 et d'autre part par le radical R en sa position 6 ou;

L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 d'une part par le radical R_2 et d'autre part par le radical R_1ou;

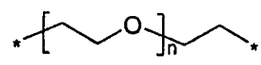
L relie les 2 unités monomères M_1 et M_2 d'une part par le radical R_1 et d'autre part par le radical R en sa position 8 ;

à l'état de base ou sel d'addition à un acide ou à une base, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

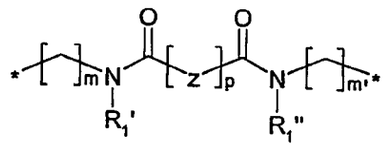
14. Composés selon l'une quelconque des revendications 3 à 13 dans lequel L représente :

un radical alkylène linéaire ou ramifié de 2 à 25 atomes de carbone, un radical alkényle linéaire ou ramifié de 2 à 25 atomes de carbone, ou un groupe alkynyle linéaire ou ramifié de 2 à 25 atomes de carbone ;

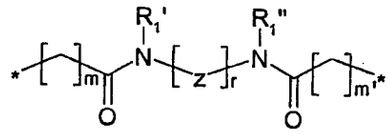
ou un radical choisi parmi les formules :



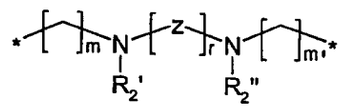
(A)



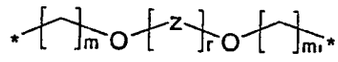
(B)



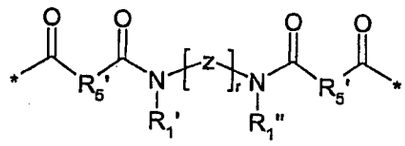
(C)



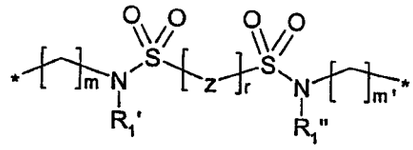
(D)



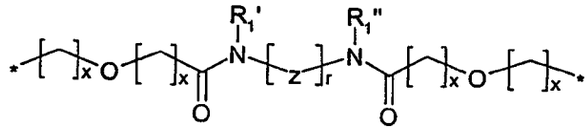
(E)



(F)



(G)



(H)

dans lesquelles

* indique l'atome de connexion de L avec l'unité monomère M sur l'un des substituants R, R_1 ou R_2 ;

Z représente une liaison ou un radical carbonyle ou un radical alkylène linéaire, ramifié ou cyclique de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement subsituté par 1 ou 2 radicaux carbonyl, ou bien un radical

- $-[CH_2]_s-[-CH-(CH_2)_q-OR_3']-[CH_2]_s-$
- $-[CH_2]_s-[-CH-(CH_2)_q-N\ R_3'R_4']-[CH_2]_s-$
- $-[CH_2-CH_2-O]_t-CH_2-CH_2-$
- phényle ou alkylphénylalkyle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, ou
- hétéroaryle ou alkylhétéroarylalkyle, le groupe hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone,

n représente un nombre entier de 1 à 7

m et m' sont identiques ou différents et représentent un nombre entier de 0 à 8

p représente un nombre entier de 0 à 11

r représente un nombre entier de 1 à 11

q représente un nombre entier de 0 à 5

s représente un nombre entier de 0 à 5

t représente un nombre entier de 0 à 5

x représente un nombre entier de 1 à 5

m, m', n, p, r, s, t, x étant tels que le nombre de chaînons du groupe de liaison L n'excède pas 25,

R_1' et R_1'' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,

R_2' et R_2'' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ou un groupe sulfate,

R_1' et R_1'' ainsi que R_2' et R_2'' pouvant être éventuellement liés pour former un cycle,

R_3' et R_4' identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle, ou un groupe sulfate,

R_5' représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone.
à l'état de base ou sel d'addition à un acide ou à une base, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

15. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé répondant à la formule M_1-L-M_2, selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15 utile dans le traitement de l'ischémie cardiaque, le traitement des maladies associées à un rétrécissement ou à une obstruction des artères ou des artérites, le traitement des angines de poitrine, le traitement de la thromboangéite oblitérante, le traitement de l'athérosclérose, le traitement de l'inhibition de la resténose après angioplastie ou endoartérectomie, le traitement de la cicatrisation, le traitement pour la régénération musculaire, le traitement pour la survie des myoblastes, le traitement de la nociception et le traitement de la douleur chronique, le traitement de la neuropathie périphérique, le traitement pour l'amélioration de la survie du greffon de pancréas bioartificiel chez le patient diabétique, le traitement de la diminution du cholesterol associée à une diminution de l'adiposité, le traitement de l'amélioration de la la revascularisation des greffons et de la survie des greffes, le traitement de la dégénérescence rétinienne, le traitement de la rétinite pigmentaire, le traitement de l'ostéoarthrite, le traitement de la pré-éclampsie, le traitement des lésions vasculaire et du syndrome de détresse respiratoire aiguë, le traitement de la protection osseuse, ou le traitement de la protection des follicules pileux.

17. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement des maladies nécessitant une activation des récepteurs FGFs.

18. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement de l'ischémie cardiaque, le traitement des maladies associées à un rétrécissement ou à une obstruction des artères ou des artérites, le traitement des angines de poitrine, le traitement de la thromboangéite oblitérante, le traitement de l'athérosclérose, le traitement de l'inhibition de la resténose après angioplastie ou endoartérectomie, le traitement de la cicatrisation, le traitement pour la régénération musculaire, le traitement pour la survie des myoblastes, le traitement de la nociception et le traitement de la douleur

chronique, le traitement de la neuropathie périphérique, le traitement pour l'amélioration de la survie du greffon de pancréas bioartificiel chez le patient diabétique, le traitement de la diminution du cholesterol associée à une diminution de l'adiposité, le traitement de l'amélioration de la la revascularisation des greffons et de la survie des greffes, le traitement de la dégénérescence rétinienne, le traitement de la rétinite pigmentaire, le traitement de l'ostéoarthrite, le traitement de la pré-éclampsie, le traitement des lésions vasculaire et du syndrome de détresse respiratoire aiguë, le traitement de la protection osseuse, ou le traitement de la protection des follicules pileux.

19. Procédé de préparation d'un composé de formule M_1-L-M_2 selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, comprenant la réaction d'au moins une unité monomère de formule M-W avec un réactif de formule U-L-U', avec
M et L étant tels que définis dans les revendications 3 à 14,
U et U' étant identiques ou différents
W et U ainsi que W et U' représentent chacun un groupe fonctionnel capable de réagir l'un sur l'autre pour former, une liaison covalente de type C-C, C-O, C-N, C-C ou C-S, W étant situé sur l'un des substituants R, R_1 ou R_2 tels que définis dans les revendications 3 à 11.

20. Procédé de préparation selon la revendication 19, caractérisé en ce que W et U ainsi que W et U' représentent un groupe amino, hydroxyle, carboxy, amido, carbamate, halogène, chlorure de sulfonyle, chlorure d'acide, fluorure d'acide, un ester boronique ou un acide boronique.

21. Procédé de préparation selon la revendication 20, comprenant la réaction desdites unités monomères de formule M-W, avec R, R_1, R_2, R_3 ou R_4 représentant ou posédant un acide carboxylique, et R ou R_1 représentant ou possédant un groupe amino, avec un agent de silylation et une base faible, puis une réaction d'acylation en utilisant un agent diacylant et une base faible, puis hydrolyse en milieu acide.

22. Composé de formule M_1-L-M_2 comme défini dans l'une quelconque des revendications 3 à 14, dont les noms suivent :

- Sel disodique du 3,3'-{3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17-diylbis[oxy(1-méthoxy-2-méthylindolizine-8,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

- Sel disodique du diacide 3,3'-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17-diylbis{oxy[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[1,5-*a*]pyridine-8,1-diyl]})benzoïque
- Sel disodique du 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosane-1,20-diylbis[oxy(1-méthoxy-2-méthylindolizine-6,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17-diylbis[oxy(1-methoxy-2-méthylindolizine-6,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosane-1,20-diylbis[oxy(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[oxyéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylèneméthylèneoxy(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique de 3,3'-{octane-1,8-diylbis[oxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[oxyéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique de 3,3'-{(1,4-dioxobutane-1,4-diyl)bis[iminoéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique de 3,3'-{carbonyl bis[iminoéthane-2,1-diyloxy-3,1-phenylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{propane-1,3-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{butane-1,4-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-4,1-phenylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[oxyéthane-2,1-diyloxy-4,1-

phénylènecarbonylimino(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)

- Sel disodique du 3,3'-{oxybis[éthane-2,1-diyloxyéthane-2,1-diyloxy-4,1-phénylène(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{éthane-1,2-diylbis[oxyéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylène(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{oxybis[éthane-2,1-diyloxyéthane-2,1-diyloxy-3,1-phénylène(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{hexane-1,6-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylène(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du 3,3'-{hexane-1,6-diylbis[imino(2-oxoéthane-2,1-diyl)oxy-4,1-phénylène(2-méthylindolizine-1,3-diyl)carbonyl]}bis(acide 6-aminobenzoïque)
- Sel disodique du diacide 2-amino-5-[(1-{[3-(2-{[2-({[3-({[3-(4-amino-3-carboxybenzoyl)imidazo[1,5-*a*]pyridin-1-yl]amino}carbonyl)phénoxy]acétyl}amino)éthyl]amino}-2-oxoéthoxy)benzoyl]amino}-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]benzoïque

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2007/080325 A1

(43) Fecha de publicación internacional
19 Julio 2007 (03.01.2008)

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]:
A61K 31/435 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2007/000051

(22) Fecha de presentación internacional:
12 Enero 2007 (12.01.2007)

(25) Idioma de la presentación:
Francés

(26) Idioma de la publicación:
Francés

(30) Datos de prioridad:
0600317 13 Enero 2006 (13.01.2006) FR

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados excepto EE.UU.)*: **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes *(solamente para EE.UU.)*: **BONO, Françoise** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Department, Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). **GUILLO, Nathalie** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Department, Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). **MAFFRAND, Jean-Pierre** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Department, Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). **FONS, Pierre** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Department, Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). **OLSEN, Jacob-Alsboek** [DK/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt (DE). **ANNE-ARCHARD, Gilles** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Department, Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(74) **Agente: MOREL-PECHEUX, Muriel**; Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) **Estados designados** (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(84) **Estados designados** (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

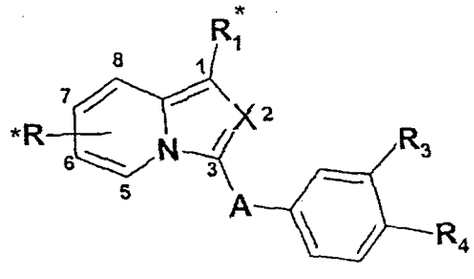
--- *Con informe de búsqueda internacional.*
--- *Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las modificaciones.*

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas"

[Sigue en la página siguiente]

WO 2007/080325 A1

(54) Título: COMPUESTOS DÍMEROS AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LOS FGF (FGFR), SU PROCESO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(I)

(57) Resumen: Compuestos agonistas de los receptores FGF que responden a la fórmula general: M_1-L-M_2 en la que M_1 o M_2 idénticos o diferentes representan cada uno independientemente el uno del otro una unidad monómera M y L representa un grupo de unión que une M_1 y M_2 de manera covalente, con dicha unidad monómera que responde a la fórmula general M siguiente: (I). Proceso de preparación y aplicación en terapéutica.

que aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

160

COMPUESTOS DÍMEROS AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LOS FGF (FGFR), SU PROCESO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

La presente invención tiene por objeto compuestos nuevos heterocíclicos inductores de la dimerización de los receptores de los Factores de Crecimiento de los Fibroblastos (o FGFR), su proceso de preparación y sus aplicaciones en terapéutica. La presente invención tiene principalmente por objeto compuestos nuevos con estructura dimérica como agonistas de los FGFR.

La angiogénesis es un proceso de generación de vasos capilares nuevos. Durante la obstrucción de un vaso sanguíneo, la angiogénesis, asociada a una dilatación de los capilares (arteriogénesis) mejora la revascularización de la zona obstruida. Se ha mostrado *in vitro* e *in vivo* que varios factores de crecimiento (tales como los Factores de Crecimiento de los Fibroblastos o FGF) estimulan este proceso.

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

El FGF2 (o b-FGF) es el primero y mejor caracterizado de estos factores de crecimiento. El FGF2 es una proteína de 18kD que induce la proliferación, la migración y la producción de proteasas por las células endoteliales en cultivo y la neovascularización *in vivo*. El FGF2 interacciona con las células endoteliales por medio de dos clases de receptores, los receptores de alta afinidad con actividad tirosina quinasa (FGFR) y los receptores de baja afinidad de tipo heparán sulfato proteoglicano (HSPG) situados en la superficie de las células y en las matrices extracelulares. Así, el FGF2 y sus receptores representan dianas muy pertinentes para las terapias que pretenden activar o inhibir los procesos de angiogénesis.

Debido a ello, antagonistas potentes de la unión de los FGF a sus receptores con actividad tirosina quinasa (FGFR) tales como los derivados de indolizina se describen en la solicitudes de patente internacionales WO2003084956 y WO2005028476, y los derivados de imidazo[1,5-*a*]piridina en la solicitud de patente internacional WO2006097625.

Por otro lado, se sabe que los receptores de la superficie celular con actividad tirosina quinasa transmiten la información a través de la membrana plasmática principalmente por mecanismos de dimerización de los dominios extracelulares de estos receptores.

Los ligandos conocidos capaces de activar estos mecanismos de dimerización son típicamente compuestos naturales como los FGF, PDGF (Factor de Crecimiento

derivado de Plaquetas), VEGF (Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular), EPO (Eritropoyetina), G-CSF (Factor Estimulante de la Colonia de Granulocitos) o TPO (Trombopoyetina), citoquinas o insulina.

Una vez dimerizados, algunos de estos receptores provocan una cascada de señales que llevan a través de la proliferación y la migración celular a la formación de vasos nuevos y, por lo tanto, a una activación de la angiogénesis.

B. Seed (*Chemistry and Biology*, Noviembre, 1994, 1, 125-129) plantea el principio general de que será posible construir agonistas de los receptores celulares por dimerización de compuestos naturales o ligeramente modificados que tienen una acción antagonista de estos mismos receptores celulares. Estas preconizaciones conceptuales no son sostenidas ni ilustradas por ninguna molécula específica principalmente moléculas de síntesis de bajo peso molecular. Artículos tales como S A. Qureshi (PNAS, 1999, vol 96, no 21, 12156-12161), B E. Welm (The Journal of cell biology, 2002, vol 157, 4, 703-714), K. Koide (J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 398-408) describen compuestos no peptídicos o inductores químicos de dimerización (CID), compuestos que actúan sobre receptores quiméricos y no sobre receptores endógenos. Estos autores no presentan resultados que muestran que un CID permite la activación de la vía de señalización de un receptor endógeno.

Por otra parte, Ariad (WO96/13613, WO97/31898 y WO97/31899) ha desarrollado dímeros de derivados de la Rapamicina que son capaces de multimerizar las proteínas quiméricas de FKBP (proteína de unión FK506) que contienen dominios derivados de inmunofilinas.

La solicitante ha encontrado ahora moléculas nuevas de síntesis capaces de activar la neo-formación de vasos sanguíneos (o angiogénesis) induciendo la dimerización de los receptores FGF.

La invención tiene por objeto proponer compuestos nuevos con estructura dimérica agonistas de los receptores FGF.

Estos compuestos producen una dimerización de los receptores FGF que provoca su activación y al final una activación de la angiogénesis.

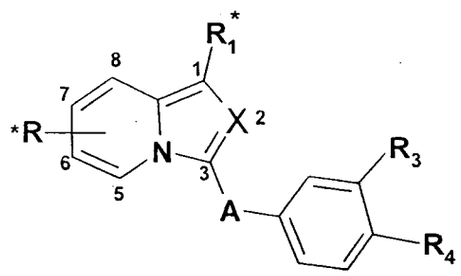
La presente invención tiene por objeto compuestos agonistas de los receptores FGF que responden a la fórmula general:

$$M_1\text{-}L\text{-}M_2$$

en la que M_1 o M_2 idénticos o diferentes representan cada uno independientemente el uno del otro una unidad monómera M y L representa un grupo de unión que une M_1 y M_2 de manera covalente.

La presente invención tiene por objeto compuestos agonistas de los receptores FGF tales como se han definido más arriba caracterizados porque dicho grupo de unión L comprende de 1 a 25 eslabones.

La presente invención tiene por objeto compuestos agonistas de los receptores FGF tales como se han definido más arriba caracterizados porque la mencionada unidad monómera responde a la fórmula general M siguiente:



en la que,

X representa N o C-R_2*,

A representa un radical -CO- o -SO_2-,

* indica el sitio de unión entre L y la unidad monómera M_1 por una parte y la unidad monómera M_2 por otra parte; estando situado dicho sitio de unión de cada unidad monómera M_1 o M_2 en uno de los sustituyentes R, R_1 o R_2;

R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxi o un radical de fórmula:

- -CO_2R_5
- -CO-NR_6R_7
- -O-Alk
- -O-Alk-CO_2R_5
- -O-Alk-CO-NR_6R_7
- -O-Alk-NR_6R_7

- -O-Alk-Ph
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- -NH-CO-Alk, o
- $-NH-CO_2-Alk$

en los que:

- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;
- R_6 y R_7 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- Alk representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;
- Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxi, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales $-COOR_5$;

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxi, un radical ciano, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical de fórmula:

- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$
- $-CO-NH-Alk-CO_2R_5$
- -CO-NH-Ph
- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- $-O-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-O-Alk-NR_6R_7$
- $-O-Alk-OR_5$
- -O-Alk-Ph
- -O-Ph
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$

- -NH-CO-Alk
- -NH-CO-Alk-CO_2R_5
- -NH-CO-Alk-CO-NR_6R_7
- -NH-CO_2-Alk
- -NH-CO-Ph, o
- un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, o con uno o varios radicales -CO_2R_5 o -CO-NR_6R_7 en los que Alk, Ph, R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

R_2 representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales carboxi, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales hidroxi, con uno o varios radicales benciloxi, o con uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R_3 y R_4 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un radical hidroxi, un radical amino, un radical nitro o un radical de fórmula:

- -CO_2R_5
- -CO-NR_6R_7
- -CO-NHOH
- -O-Alk
- -O-Alk-NR_6R_7
- -O-Alk-CO-NR_6R_7
- -NHOH
- -NR_6R_7
- -N(R_8)-CO-Alk
- -N(R_8)-CO-CF_3
- -N(R_8)-CO-Ph
- -N(R_8)-CO_2-Alk
- -N(R_8)-SO_2-Alk

165

- $-N(R_8)-CO-Alk-NR_6R_7$
- $-N(R_8)-SO_2-Alk-NR_6R_7$, o
- $-NH-Alk-R_6R_7$

en los que R_8 representa un átomo de hidrógeno o un radical $-Alk-COOR_5$ y Alk, R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

o bien R_3 y R_4 forman junto con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un ciclo de 6 eslabones que comprende un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo tal como oxígeno;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

La presente invención tiene particularmente por objeto compuestos tales como los definidos más arriba que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que A representa un radical -CO-.

La presente invención tiene particularmente por objeto compuestos tales como los definidos más arriba que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que:

$X = C-R_2$;

R en las posiciones 6, 7 u 8 de la indolizina representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxi o un radical de fórmula:

- $-COOR_5$
- $-CO-NR_6R_7$
- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- $-O-Alk-NR_6R_7$
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- -NH-CO-Alk, o
- $-NH-CO_2-Alk$

en los que:

- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;
- R_6 y R_7 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de

carbono o un radical bencilo,

- Alk representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;
- Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxi, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales $-COOR_5$;

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxi, un radical ciano o un radical de fórmula:

- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$
- $-CO-NH-Alk-CO_2R_5$
- -CO-NH-Ph
- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- $-O-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-O-Alk-NR_6R_7$
- $-O-Alk-OR_5$
- -O-Alk-Ph
- -O-Ph
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- -NH-CO-Alk
- $-NH-CO-Alk-CO_2R_5$
- $-NH-CO-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-NH-CO_2-Alk$
- -NH-CO-Ph, o
- un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, o con uno o varios radicales $-CO_2R_5$ o $-CO-NR_6R_7$

en los que Alk, Ph, R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

R_2 representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales carboxi o con uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical hidroxi, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical nitro, un radical de fórmula:

- $-NR_6R_7$
- -NH-CO-Alk
- $-NH-SO_2$-Alk
- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$, o
- -CO-NHOH

en los que Alk, Ph, R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

La presente invención tiene más particularmente por objeto compuestos tales como los definidos más arriba que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que:

$X = C-R_2$;

R en las posiciones 6, 7 u 8 de la indolizina representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxi, un radical carboxi o un radical de fórmula:

- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- $-O-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-O-Alk-NR_6R_7$
- -O-Alk-Ph
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2$-Alk, o
- -NH-CO-Alk

168

en los que:

- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;
- R_6 y R_7 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- Alk representa un radical alquilo o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;
- Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxi, con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales $-COOR_5$;

R_1 representa un átomo de halógeno, un radical hidroxi, un radical carboxi o un radical de fórmula:

- -O-Alk
- -O-Alk-CO_2R_5
- -O-Alk-Ph
- -O-Ph
- -NR_6R_7
- -NH-CO-Ph, o
- un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, o con uno o varios radicales -CO_2R_5 o -CO-NR_6R_7

en los que Alk, Ph, R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan cada uno un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un radical hidroxi, un radical de fórmula CO-NR_6R_7, o un radical de fórmula -NH-SO_2-Alk,
en los que Alk, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R.

La presente invención tiene más particularmente por objeto compuestos tales como los definidos más arriba que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que:

X = C-R_2;

R en las posiciones 6 u 8 de la indolizina representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxi;

R_1 representa un radical hidroxi o un radical de fórmula:

- -O-Alk
- -O-Alk-Ph
- -NR_6R_7, o
- -NH-CO-Ph

en los que Alk, Ph, R_6 y R_7 son tales como se han definido más arriba,

R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

R_3 representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical carboxi;

R_4 representa un radical amino.

La presente invención tiene particularmente por objeto compuestos tales como los definidos más arriba que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que:

X = N;

R en las posiciones 5, 6, 7 u 8 de la imidazo[1,5-*a*]piridina representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxi o un radical de fórmula:

- -CO_2R_5
- -CO-NR_6R_7
- -O-Alk
- -O-Alk-CO_2R_5
- -O-Alk-CO-NR_6R_7
- -O-Alk-NR_6R_7
- -O-Alk-Ph
- -NR_6R_7
- -NH-SO_2-Alk
- -NH-CO-Alk, o

170

- $-NH-CO_2-Alk$

en los que:

- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;
- R_6 y R_7 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- Alk representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;
- Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxi, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales $-COOR_5$;

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical ciano o un radical de fórmula:

- $-CO_2R_5$
- -CO-NH-Ph
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- -NH-CO-Alk
- $-NH-CO_2-Alk$
- -NH-CO-Ph, o
- un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, o con uno o varios radicales $-CO_2R_5$ o $-CO-NR_6R_7$,

en los que Alk, Ph, R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical hidroxi, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical nitro, o un radical de fórmula:

- $-NR_6R_7$

171

- -NH-CO-Alk
- -NH-SO_2-Alk
- -CO_2R_5
- -CO-NR_6R_7, o
- -CO-NHOH

en los que Alk, Ph, R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

o R_3 y R_4 forman junto con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un ciclo carbonado de 6 eslabones que comprende un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo tal como oxígeno.

La presente invención tiene más particularmente por objeto compuestos tales como los definidos más arriba que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que:

X = N;

R en las posiciones 6, 7 u 8 de la imidazo[1,5-*a*]piridina representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxi, un radical carboxi o un radical de fórmula:

- -CO-NR_6R_7
- -O-Alk
- -O-Alk-CO_2R_5
- -O-Alk-Ph
- -NR_6R_7
- -NH-SO_2-Alk, o
- -NH-CO-Alk

en los que:

- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;
- R_6 y R_7 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- Alk representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de

172

carbono;

- Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxi, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales $-COOR_5$;

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical carboxi o un radical de fórmula:

- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- $-NH-CO-Alk$
- $-NH-CO-Ph$, o
- un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, o con uno o varios radicales $-CO_2R_5$ o $-CO-NR_6R_7$,
en los que Alk, Ph, R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan cada uno un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un radical hidroxi o un radical de fórmula $CO-NR_6R_7$ o $-NH-SO_2-Alk$.

La presente invención tiene más particularmente por objeto compuestos tales como los definidos más arriba que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que:

X = N,
R en la posición 8 de la imidazo[1,5-*a*]piridina representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxi o un radical carboxi,
R_1 representa un átomo de hidrógeno, un radical de fórmula -NH-CO-Ph, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, sustituido opcionalmente con uno o varios radicales $-CO_2R_5$,
en los que Alk, Ph, R_5 son tales como se han definido más arriba,
R_3 representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical carboxi,

173

R_4 representa un radical amino.

En el marco de la presente invención se entiende por:

- un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo;
- un heteroátomo: un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre;
- un grupo alquilo lineal o ramificado: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metil-ciclopropilo, pentilo, 2,2-dimetilpropilo, sec-butilo y terc-butilo;
- un grupo alquileno lineal o ramificado: un grupo alquilo tal como anteriormente que es divalente saturado, lineal o ramificado. Como ejemplo, se pueden citar los radicales metileno, etileno y propileno;
- un grupo alquenilo lineal o ramificado: un grupo alifático lineal o ramificado que contiene una o varias insaturaciones etilénicas;
- un grupo alquinilo lineal o ramificado: un grupo alifático lineal o ramificado que contiene una o varias insaturaciones acetilénicas;
- un grupo alcoxi lineal o ramificado: un grupo -O-alquilo en el cual el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- un ciclo o un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico que comprende de 3 a 6 átomos de carbono y en el que todos los átomos de carbono están implicados en el ciclo. Se pueden citar, por ejemplo, los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- un policiclo: grupo que comprende dos o varios grupos cicloalquilo tales como se han definido anteriormente
- un heterociclo: un grupo cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente y que comprende uno o varios heteroátomos tales como O, N y/o S;
- un grupo arilo: un grupo aromático monocíclico, por ejemplo un grupo fenilo;
- un grupo heteroarilo: un grupo aromático cíclico que comprende 5 ó 6 átomos y que comprende uno o varios heteroátomos tales como los definidos anteriormente. Como ejemplos de grupos heteroarilo, se pueden citar tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo y piridinilo.

<u>Los dímeros agonistas.</u>

Los agonistas de fórmula M_1-L-M_2 según la invención comprenden dos unidades monómeras de fórmula general M, denominadas M_1 y M_2 que pueden ser idénticas o diferentes, elegidas al tener cada una una actividad antagonista de los FGFR.

Los compuestos de fórmula M_1-L-M_2 pueden existir en forma de bases o salificados

con ácidos o bases aceptables desde un punto de vista farmacéutico. Dichas sales de adición también forman parte de la invención.

Los compuestos según la invención también pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, es decir en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

El grupo de unión.

L representa un grupo de unión que une M_1 y M_2 de manera covalente de tal manera que la distancia entre los dos monómeros M_1 y M_2 permite la dimerización de dos receptores FGF. Dicho grupo de unión comprende preferentemente de 1 a 25 eslabones. Dicho grupo de unión L comprende más particularmente de 8 a 20 eslabones. Se entiende por eslabones solamente las uniones entre átomos que permiten conectar las unidades monómeras M_1 y M_2.

El grupo de unión L se caracteriza por una flexibilidad que permite a cada unidad monómera del compuesto de fórmula M_1-L-M_2 establecer contacto con los sitios de unión extracelulares de los receptores transmembrana FGFR.

L está unido por una parte a una unidad monómera de fórmula M_1 mediante un átomo situado en uno cualquiera de los sustituyentes R, R_1 o R_2 y unido por otra parte a la otra unidad monómera de fórmula M_2 mediante un átomo situado en uno cualquiera de los sustituyentes R, R_1 o R_2, con M_1 y M_2 idénticos o diferentes.

La presente invención tiene más particularmente por objeto compuestos tales como los definidos más arriba caracterizados porque;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R_1 o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R_2 o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R en su posición 8 o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R en su posición 7 o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R en su posición 6 o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 por una parte mediante el radical R en su posición 8 y por otra parte mediante el radical R en su posición 7 ó 6, o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 por una parte mediante el radical

175

R en su posición 7 y por otra parte mediante el radical R en su posición 6, o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 por una parte mediante el radical R_2 y por otra parte mediante el radical R_1 o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 por una parte mediante el radical R_1 y por otra parte mediante el radical R en su posición 8.

Los átomos de conexión que están situados en uno cualquiera de los sustituyentes R, R_1 o R_2 de la unidad monómera de fórmula M pueden estar representados por los átomos O, N, C, S.

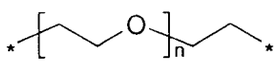
Las uniones entre L y las unidades monómeras pueden estar representadas por las uniones C-O, C-N, C-C o C-S. Estas uniones pueden elegirse entre grupos funcionales tales como ésteres, amidas, éteres, carbamatos, ureas, sulfonamidas, tioéteres, sulfonas, tioureas o también por las uniones C-C alquilo-alquilo, alquilo-arilo o arilo-arilo.

Los grupos de unión L adaptados a la invención pueden elegirse entre las estructuras del tipo de los radicales alifáticos que pueden ser lineales o ramificados y opcionalmente interrumpidos por uno o varios heteroátomos tales como O, N y/o S, uno o varios ciclos, uno o varios policiclos, uno o varios heterociclos (tales como piperacina), uno o varios arilos (tales como fenilo) o heteroarilos (tales como piridina).
Los grupos de unión L pueden comprender opcionalmente una o varias funciones tales como amida, urea, tiourea, carbamato, carbonato, sulfonamida, tiocarbamato, éster, tioéster, cetona, *N*-sulfamato, guanidina, sulfona, y/o sulfóxido.
Las ramificaciones en el grupo de unión L pueden comprender ellas mismas radicales alifáticos que pueden ser lineales o ramificados y opcionalmente interrumpidos por uno o varios heteroátomos tales como O, N y/o S, uno o varios ciclos, uno o varios policiclos, uno o varios heterociclos, uno o varios arilos o heteroarilos, y/o opcionalmente una o varias funciones tales como amida, urea, tiourea, carbamato, sulfonamida, tiocarbamato, éster, tioéster, cetona, hidroxilo, *O*-sulfato, *N*-sulfamato, guanidina, sulfona, y/o sulfóxido.

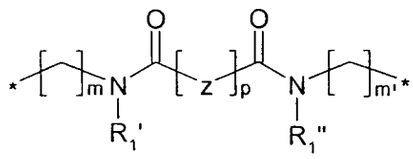
Los grupos de unión L pueden elegirse más particularmente entre los radicales siguientes:
un radical alquileno lineal o ramificado de 2 a 25 átomos de carbono, un grupo

alquenilo lineal o ramificado de 2 a 25 átomos de carbono, o un grupo alquinilo lineal o ramificado de 2 a 25 átomos de carbono;

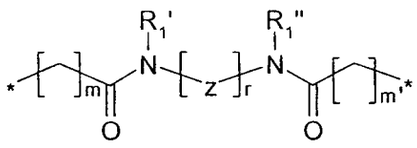
o un radical elegido entre las fórmulas:



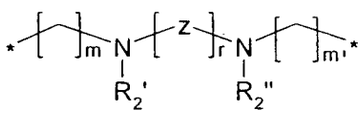
(A)



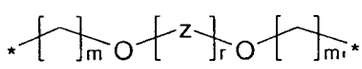
(B)



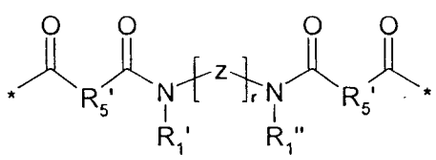
(C)



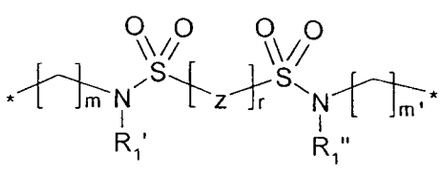
(D)



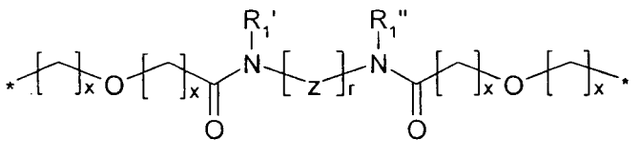
(E)



(F)



(G)



(H)

en las que

* indica el átomo de conexión de L con la unidad monómera M en uno de los sustituyentes R, R_1 o R_2;

177

Z representa una unión o un radical carbonilo o un radical alquileno lineal, ramificado o cíclico, saturado, insaturado o parcialmente insaturado, de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1 ó 2 radicales carbonilo, o bien un radical

- $-[CH_2]_s-[-CH-(CH_2)_q-OR_3']-[CH_2]_s-$
- $-[CH_2]_s-[-CH-(CH_2)_q-N\ R_3'R_4']-[CH_2]_s-$
- $-[CH_2-CH_2-O]_t-CH_2-CH_2-$
- fenilo o alquilfenilalquilo, estando el grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, o
- heteroarilo o alquilheteroarilalquilo, estando el grupo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono,

n representa un número entero de 1 a 7

m y m' son idénticos o diferentes y representan un número entero de 0 a 8

p representa un número entero de 0 a 11

r representa un número entero de 1 a 11

q representa un número entero de 0 a 5

s representa un número entero de 0 a 5

t representa un número entero de 0 a 5

x representa un número entero de 1 a 5

siendo m, m', n, p, r, s, t, x tales que el número de eslabones del grupo de unión L no excede de 25,

R_1' y R_1'' idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono,

R_2' y R_2'' idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo o un grupo sulfato,

R_1' y R_1'' así como R_2' y R_2'' pueden estar unidos opcionalmente para formar un ciclo,

R_3' y R_4' idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo, o un grupo sulfato,

R_5' representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono.

Las unidades monómeras

Las unidades monómeras de fórmula M tal como se ha definido más arriba son ligandos de los receptores FGF que poseen una actividad antagonista frente a FGF2.

178

Se hará referencia para la preparación de los monómeros de fórmula M en la que A es -CO- o -SO_2-, X es C-R_2 a WO2003084956 y WO2005028476, y X es N a WO2006097625.

La síntesis de los dímeros se efectúa por dimerización de los compuestos monómeros de fórmula general M, siendo M un compuesto antagonista en sí mismo que posee un átomo de conexión libre o un compuesto antagonista en el que uno de los átomos de conexión posible se libera bien por una reacción química a partir del antagonista en sí mismo o bien porque es un intermedio de síntesis del compuesto antagonista.

La presente invención también se refiere a un proceso de preparación de los dímeros de fórmula M_1-L-M_2 que comprende la reacción de al menos un reactivo de una unidad monómera de fórmula M-W con un reactivo de fórmula U-L-U' en las que M y L tienen el mismo significado que anteriormente,
pudiendo ser U y U' idénticos o diferentes,
estando situado W en uno de los sustituyentes R, R_1 o R_2 tales como se han definido más arriba,
representando W y U así como W y U' cada uno un grupo funcional capaz de reaccionar entre sí para formar una unión covalente del tipo C-C, C-O, C-N, C-C o C-S. Estas uniones pueden elegirse entre grupos funcionales tales como ésteres, amidas, éteres, carbamatos, ureas, sulfonamidas, tioéteres, sulfonas, tioureas o también por las uniones C-C alquilo-alquilo, alquilo-arilo o arilo-arilo.
W, U y U' pueden ser, por ejemplo, un grupo amino, hidroxilo, carboxi, cloroformiato, isocianato, tiol, tioisocianato, amido, carbamato, halógeno, cloruro de sulfonilo, cloruro de ácido, fluoruro de ácido, alqueno, alquino o un reactivo organometálico tal como un éster borónico o un ácido borónico.

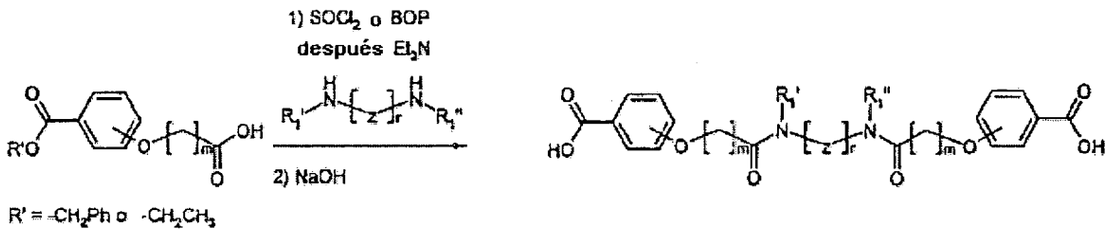
Los reactivos U-L-U' descritos anteriormente están disponibles comercialmente o pueden prepararse por los métodos descritos en la bibliografía o por los métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la técnica. Las preparaciones de los reactivos U-L-U' utilizadas en la preparación de los dímeros de la presente invención se citan o describen en la parte experimental (ejemplos R1 a R66).

Los reactivos U-L-U' que pueden utilizarse en la presente invención son agentes alquilantes conocidos por el experto en la técnica tales como los derivados dihalogenados, agentes acilantes tales como diácidos carboxílicos activados en presencia de un agente de acoplamiento, dicloruros de ácido, difluoruros de ácido, dicloroformiatos, diisocianatos, ditisocianatos, reactivos organometálicos tales como

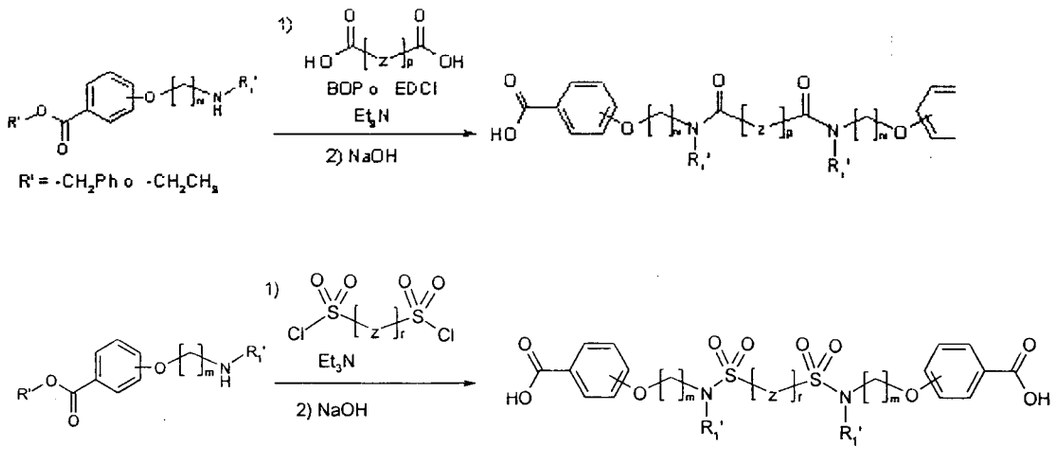
los diésteres borónicos o diácidos borónicos o agentes sulfonantes tales como dicloruros de sulfonilo.

Dichos agentes de acoplamiento pueden ser principalmente agentes de acoplamiento del tipo fosfonio tales como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinfosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), tetrafluorborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), o agentes de acoplamiento del tipo carbodiimida tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI).

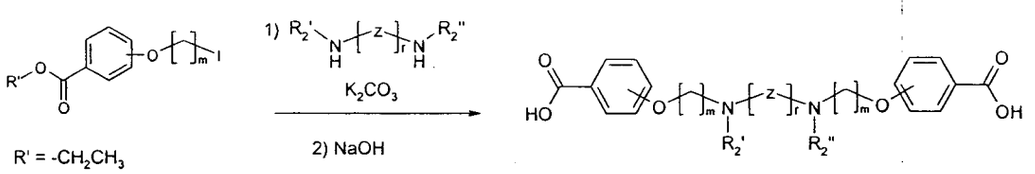
Por ejemplo, los diácidos carboxílicos se preparan a partir de un ácido carboxílico siendo m tal como se ha definido anteriormente, tal como del ácido {4-[(benciloxi)carbonil]fenoxi}acético (descrito en la solicitud de patente WO2001060813) o del ácido [3-(etoxicarbonil)fenoxi]acético (A. Banerjee, M. M. Adak, S. Das, S. Banerjee, S. Sengupta, Indian Chem. Soc., 1987, 64, 1, 34-37) que se activa en forma de cloruro de ácido o con un agente de acoplamiento tal como BOP en presencia de una base débil tal como trietilamina, después de hacerlo reaccionar con una diamina, siendo R_1', R_1'', Z y r tales como se han definido más arriba. Los diácidos carboxílicos diana se obtienen después de saponificación.



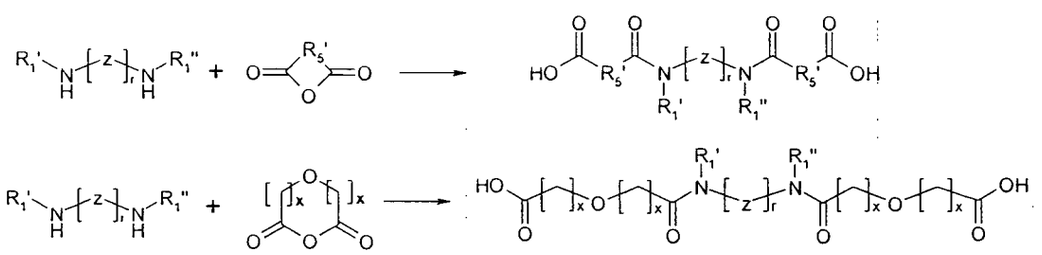
Los diácidos carboxílicos también se obtienen por reacción de una amina siendo R_1' y m tales como se han definido anteriormente, tal como 3-(2-aminoetoxi)benzoato de etilo bien con un diácido carboxílico siendo Z y p tales como se han definido más arriba, en presencia de un agente de acoplamiento tal como BOP o EDCI y de una base débil tal como trietilamina o bien con un dicloruro de sulfonilo siendo Z y r tales como se han definido más arriba, en presencia de una base tal como trietilamina. Los diácidos carboxílicos diana se obtienen después de saponificación.



Los diácidos carboxílicos también se obtienen por alquilación de una diamina siendo R_2', R_2'', Z y r tales como se han definido más arriba, con un derivado halogenado siendo m tal como se ha definido anteriormente, tal como 3-(2-yodoetoxi)benzoato de etilo ó 4-(2-yodoetoxi)benzoato de etilo [CAS 56703-36-7] en presencia de una base tal como carbonato de potasio. Los diácidos carboxílicos diana se obtienen después de saponificación.



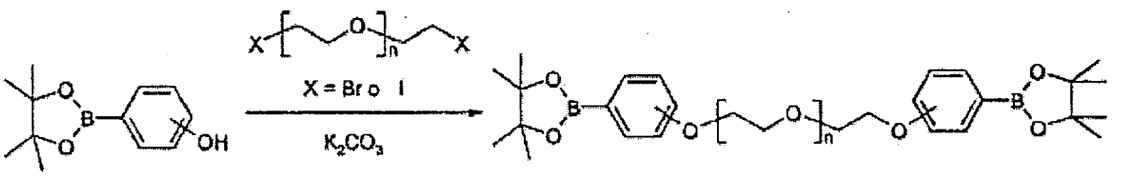
Los diácidos carboxílicos también se obtienen por reacción de una diamina siendo R_1', R_1'', Z y r tales como se han definido más arriba, sobre un anhídrido siendo R_5' y x tales como se han definido más arriba, según el protocolo descrito en R.E. Asay *et al.*, *J. Heterocyclic Chem.*, 1977, 14(1), 85-90).



181

Jugando con la estereoquímica de los reactivos, también pueden prepararse los diácidos carboxílicos tales como se han definido anteriormente con un conector de fórmula (B), (C), (D), (G) en los que m y m' son diferentes.

Los diésteres borónicos utilizados en las reacciones de dimerización a través de un acoplamiento de Suzuki (*Synth.Commun.*, 1981, 11, 513) se obtienen por alquilación de un derivado hidroxi tal como 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol ó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol con un derivado dihalogenado en presencia de una base tal como carbonato de potasio.



Los monómeros M pueden dimerizarse para proporcionar:

- homodímeros en el caso en el que M_1 y M_2 son idénticos así como sus átomos de conexión con el grupo de unión L
- heterodímeros en el caso en el que M_1 y M_2 son idénticos y sus átomos de conexión con el grupo de unión L son diferentes, así como en el caso en el que M_1 y M_2 son diferentes.

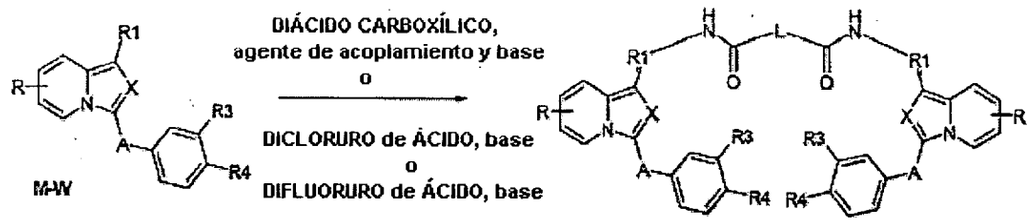
Los monómeros M pueden dimerizarse para proporcionar homodímeros o heterodímeros de fórmula general M_1-L-M_2 mediante diferentes vías de síntesis como se ilustra en los esquemas siguientes.

Los métodos y esquemas descritos más adelante se aplican y pueden generalizarse para los compuestos M-W con A, X, R, R_1, R_2, R_3 y R_4 tales como se han definido más arriba y el grupo de unión L tal como se ha definido anteriormente, salvo mención contraria.

Método I) Cuando se quiere dimerizar un monómero M-W, en el que R o R_1 representa o posee una función W amino, se puede utilizar dicho monómero M-W para realizar una acilación utilizando un agente diacilante tal como un diácido carboxílico activado en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como BOP o PyBOP, o un dicloruro de ácido o un difluoruro de ácido, y una base débil tal

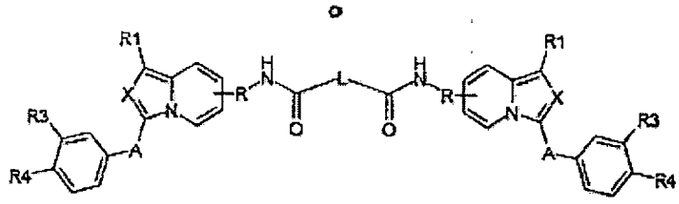
182

como trietilamina o piridina.

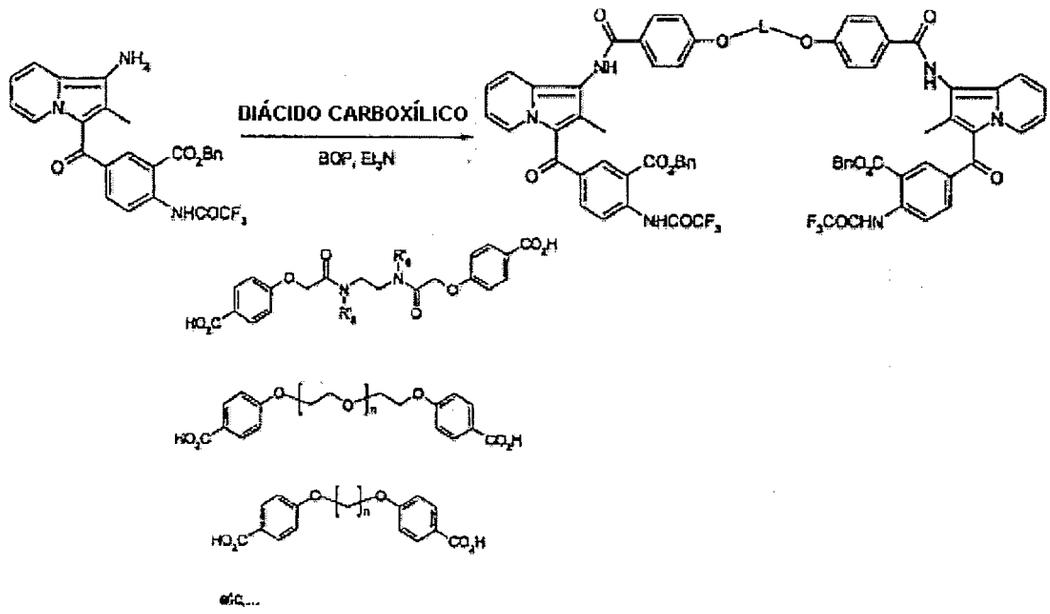


R o R_1 posee/representa un grupo $-NH_2$

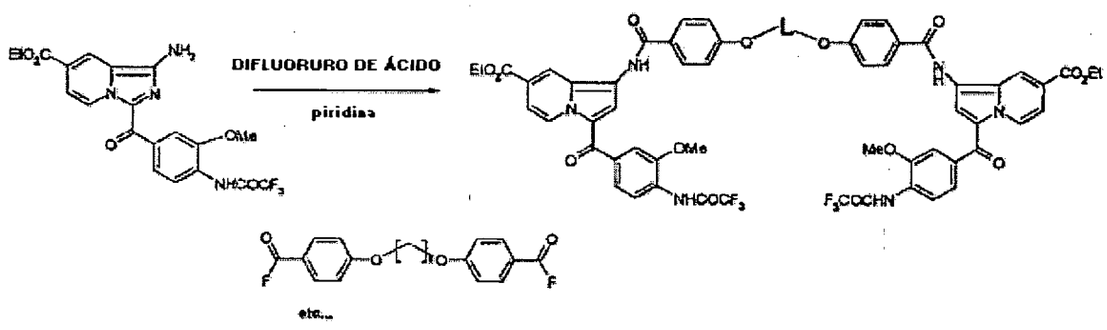
o



Ilustraciones del caso en el que $R_1 = NH_2$:

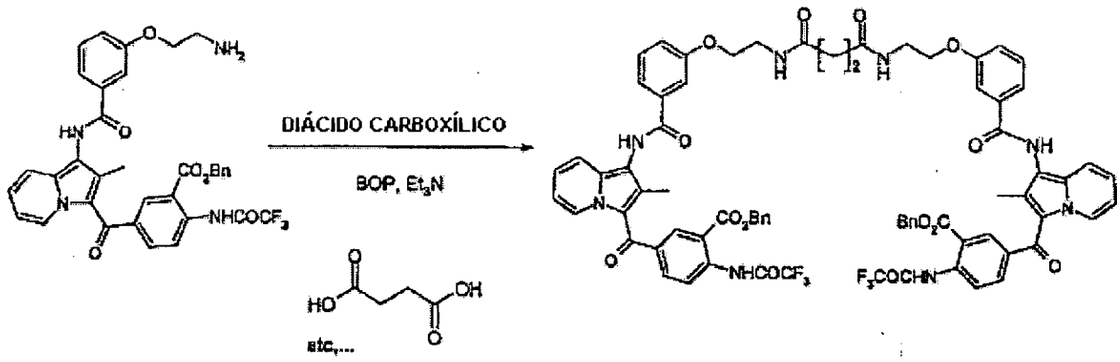


5

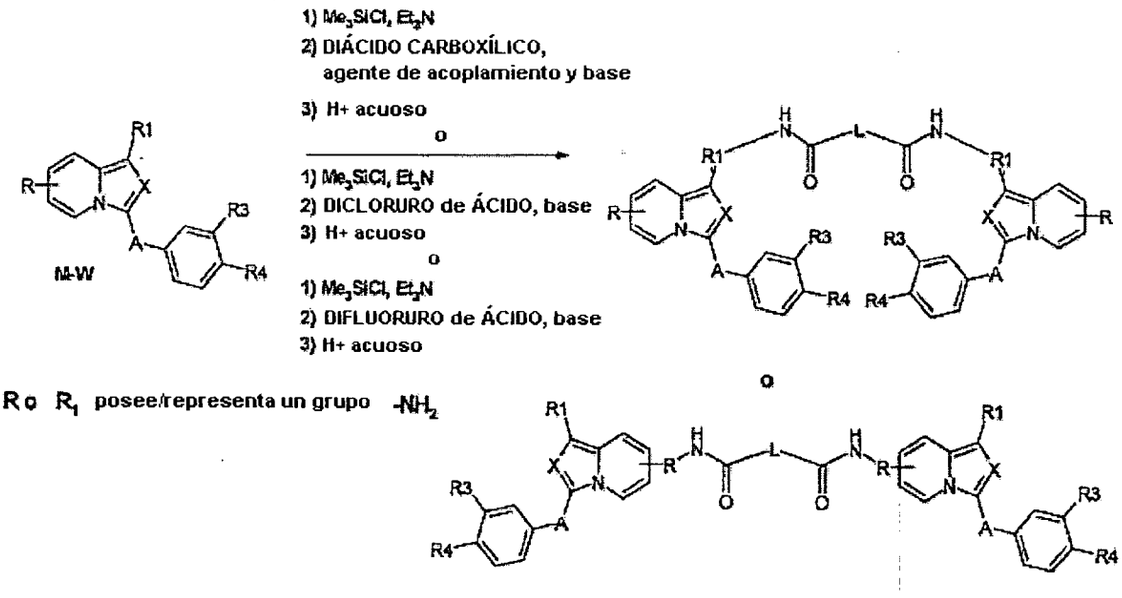


183

Ilustración del caso en el que R_1 posee NH_2:

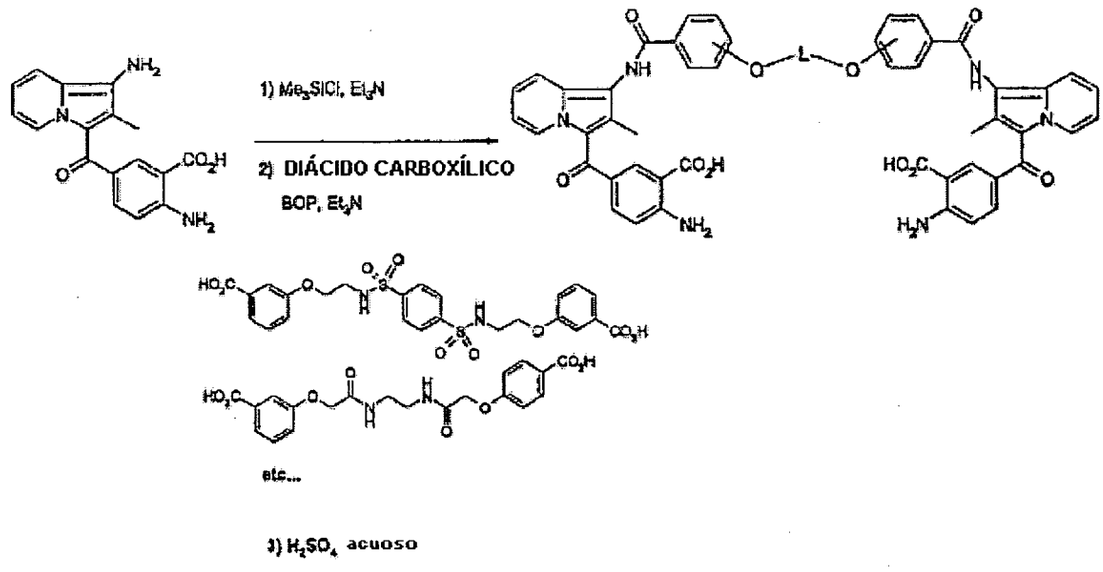


Método II) Cuando se quiere dimerizar las unidades monómeras M-W, representando o presentando R, R_1, R_2, R_3 o R_4 un ácido carboxílico, y en el que R o R_1 representa o presenta una función W amino, se puede hacer reaccionar dicho monómero M-W con un agente de sililación tal como cloruro de trimetilsililo y una base débil tal como trietilamina con el fin de proteger la función ácido carboxílico en forma de éster de sililo y de activar la función W amino en forma de amino sililado, y después realizar una reacción de acilación utilizando un agente diacilante tal como un diácido carboxílico activado en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como BOP o PyBOP, o un dicloruro de ácido o un difluoruro de ácido, y una base débil tal como trietilamina, seguido de una hidrólisis en medio ácido.



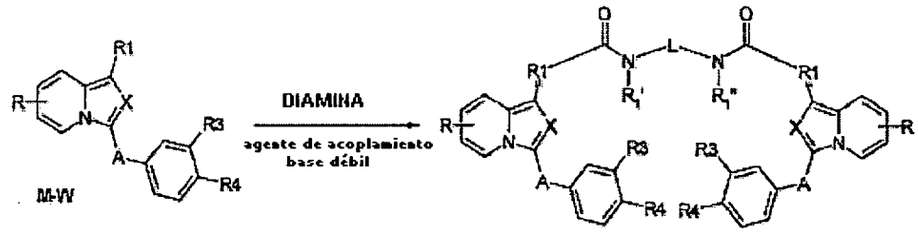
15

Ilustraciones del caso en el que M posee una función ácido carboxílico y en el que R_1 = NH_2 :



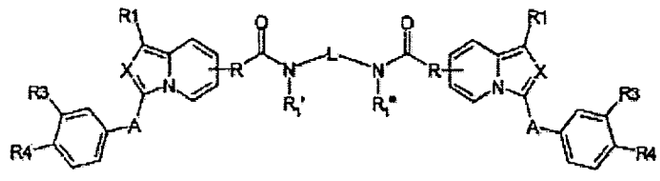
Método III) Cuando se quiere dimerizar un monómero M-W, en el que R, R_1 o R_2 representa o posee una función W ácido carboxílico, se puede utilizar dicho monómero M-W para realizar una acilación utilizando, por ejemplo, una diamina, un agente de acoplamiento adecuado tal como BOP o PyBOP o TBTU, y una base débil tal como trietilamina:

185

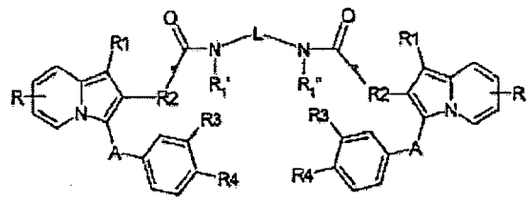


R o R_1 o R_2 posee/representa un grupo $-CO_2H$

o



o



Ilustraciones del caso en el que R_1 posee $-CO_2H$:

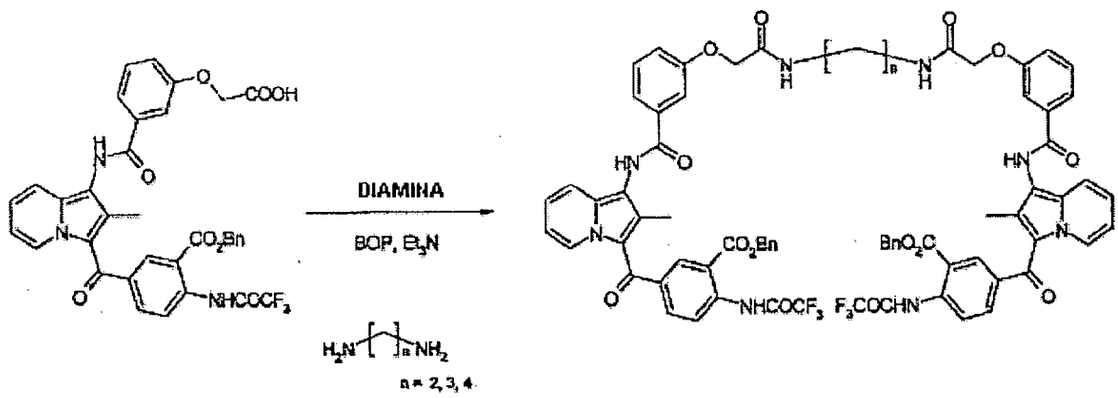


Ilustración del caso en el que R posee $-CO_2H$:

186

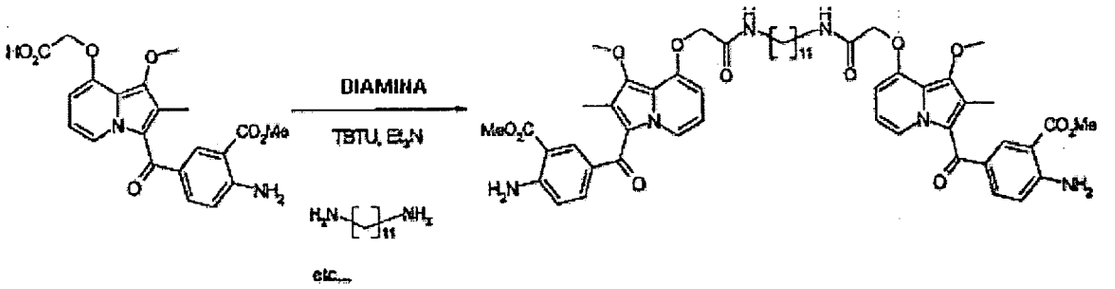
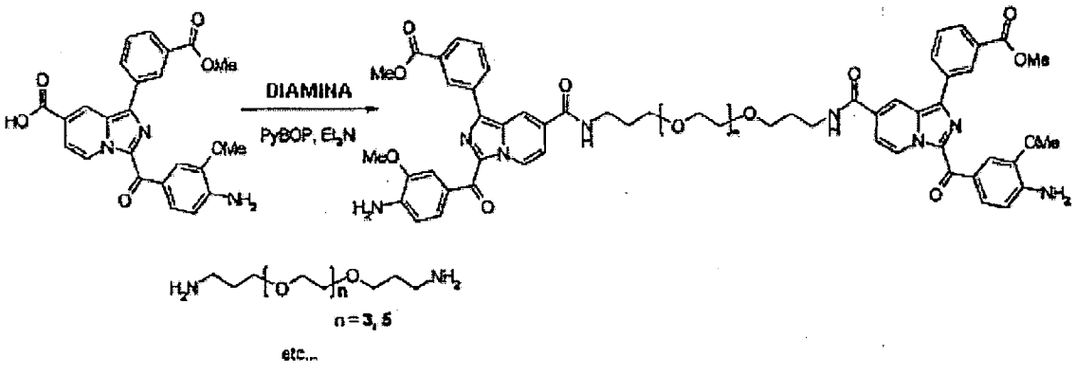
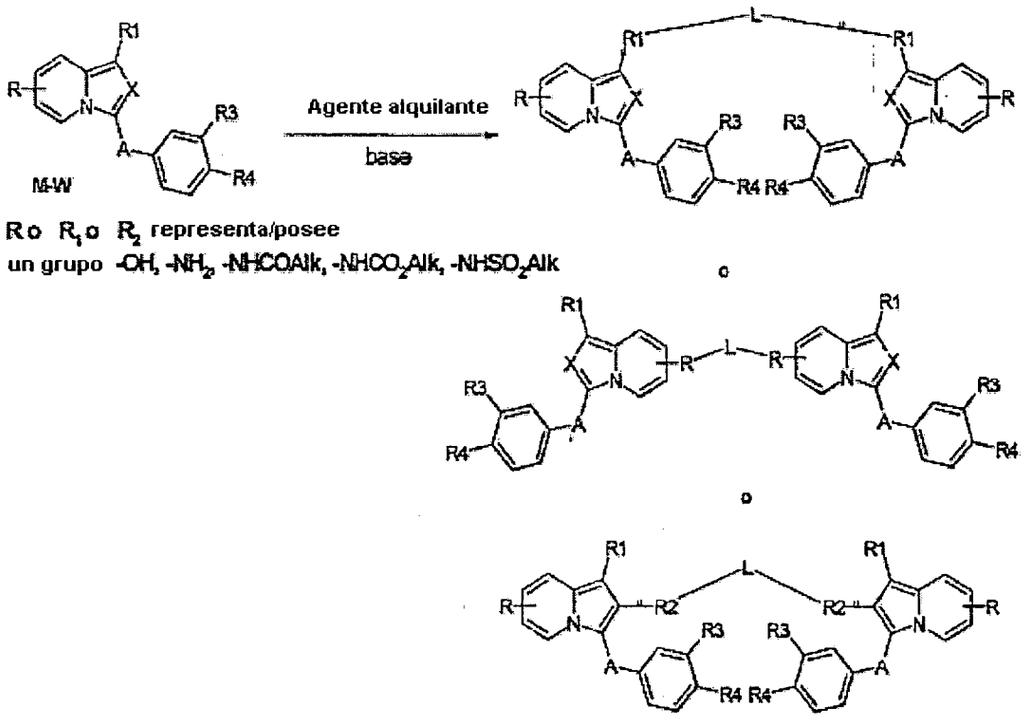


Ilustración del caso en el que R = CO_2H :

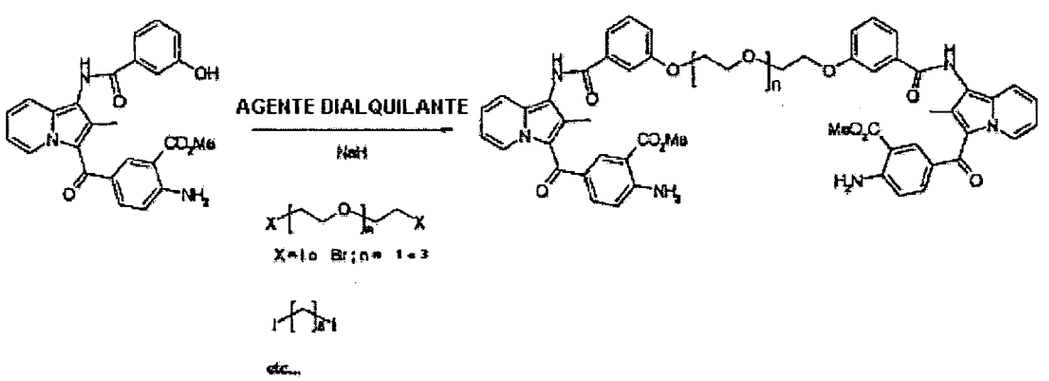


Método IV) Cuando se quiere dimerizar un monómero M-W, en el que R, R_1 o R_2 representa o posee una función W hidroxi, amino, amido, carbamato o sulfonamido, se puede utilizar dicho monómero M-W para realizar una alquilación utilizando un derivado dihalogenado y una base tal como hidruro de sodio o hexametildisililamiduro de potasio :

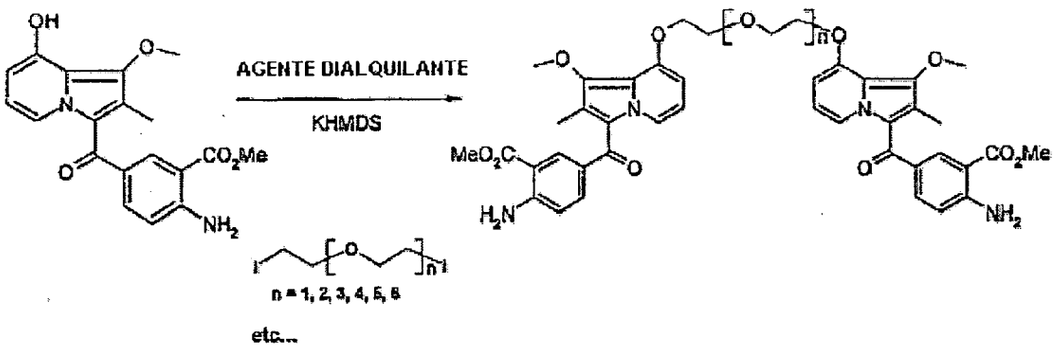
187



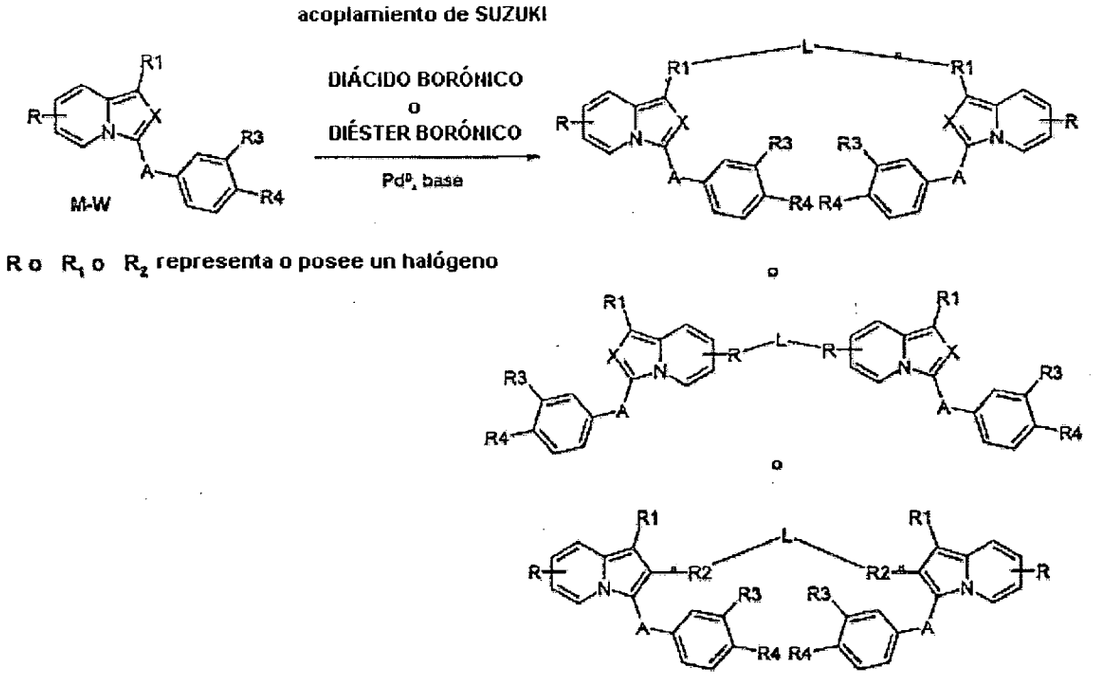
Ilustraciones del caso en el que R_1 posee –OH:



Ilustraciones del caso en el que R = -OH:

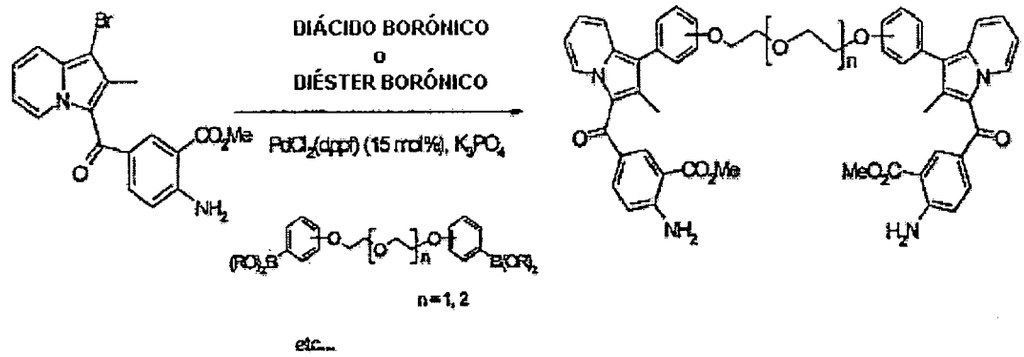


Método V) Cuando se quiere dimerizar un monómero M-W, en el que R, R_1 o R_2 representa o posee un halógeno, se puede utilizar dicho monómero M-W para realizar una reacción de acoplamiento con un catalizador tal como paladio, por ejemplo, un acoplamiento de SUZUKI (*Synth.Commun.*, 1891, 11, 513) con un diácido borónico o un diéster borónico adecuado en presencia de un catalizador tal como cloruro de paladio (dppf) y de una base tal como fosfato de potasio:

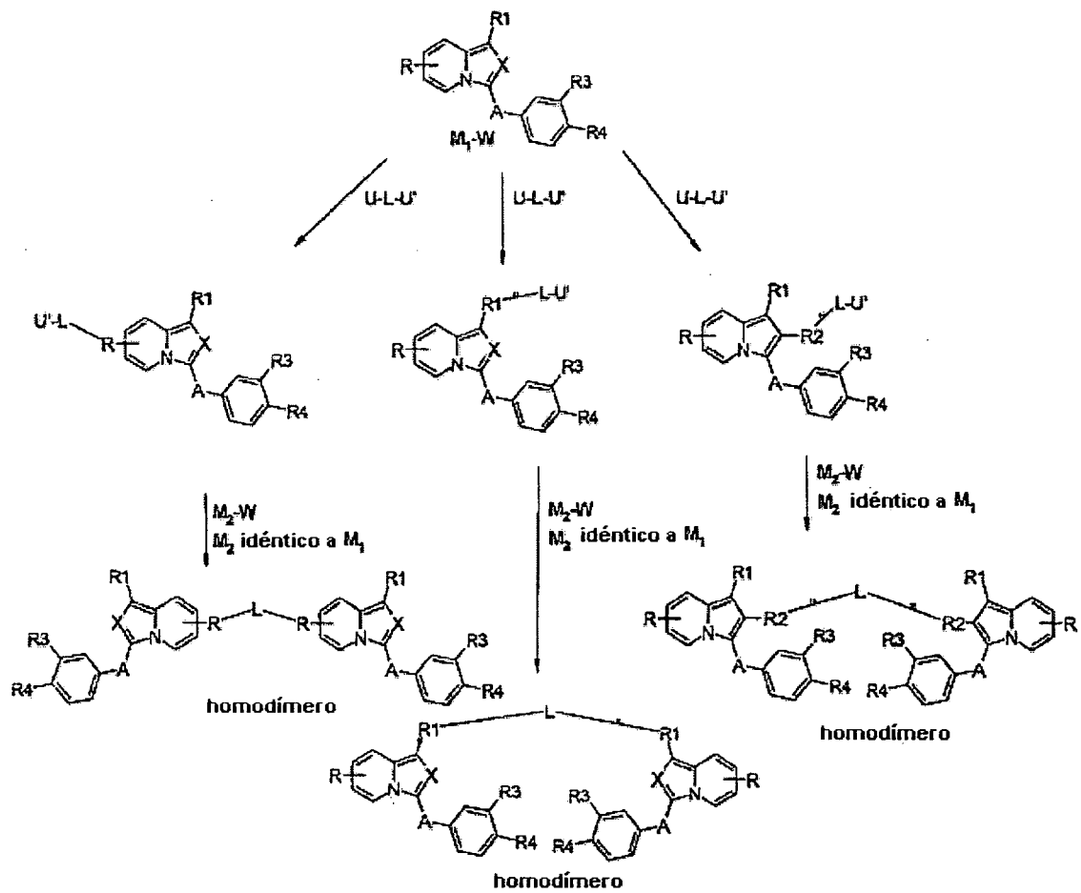


189

Ilustraciones del caso en el que R_1 = halógeno:

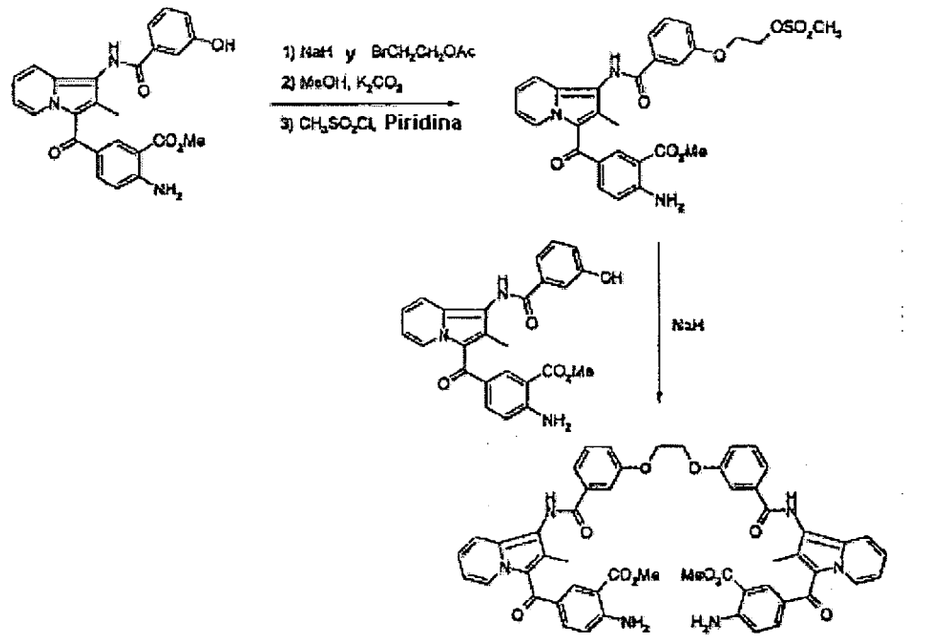


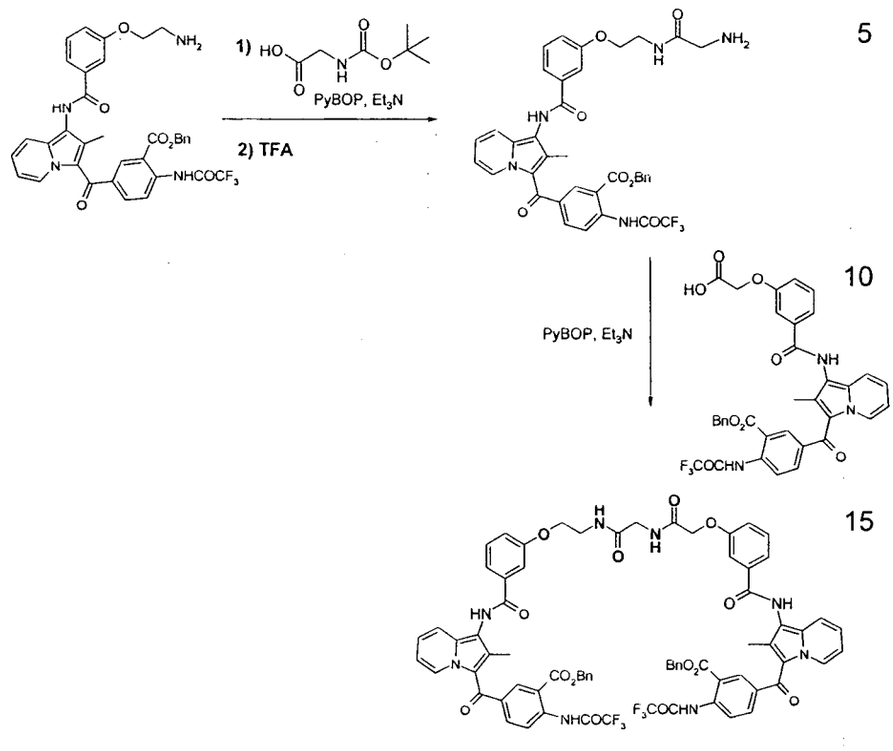
Método VI) También se puede obtener un homodímero realizando las reacciones descritas en los métodos anteriores sobre un único compuesto M_1-W (jugando con la estereoquímica de los reactivos M_1-W y U-L-U'), y haciendo reaccionar el intermedio M_1-L-U' obtenido con un segundo compuesto M_2-W (M_2 idéntico a M_1) :



190

Ilustración del caso de homodimerización en dos etapas:





5

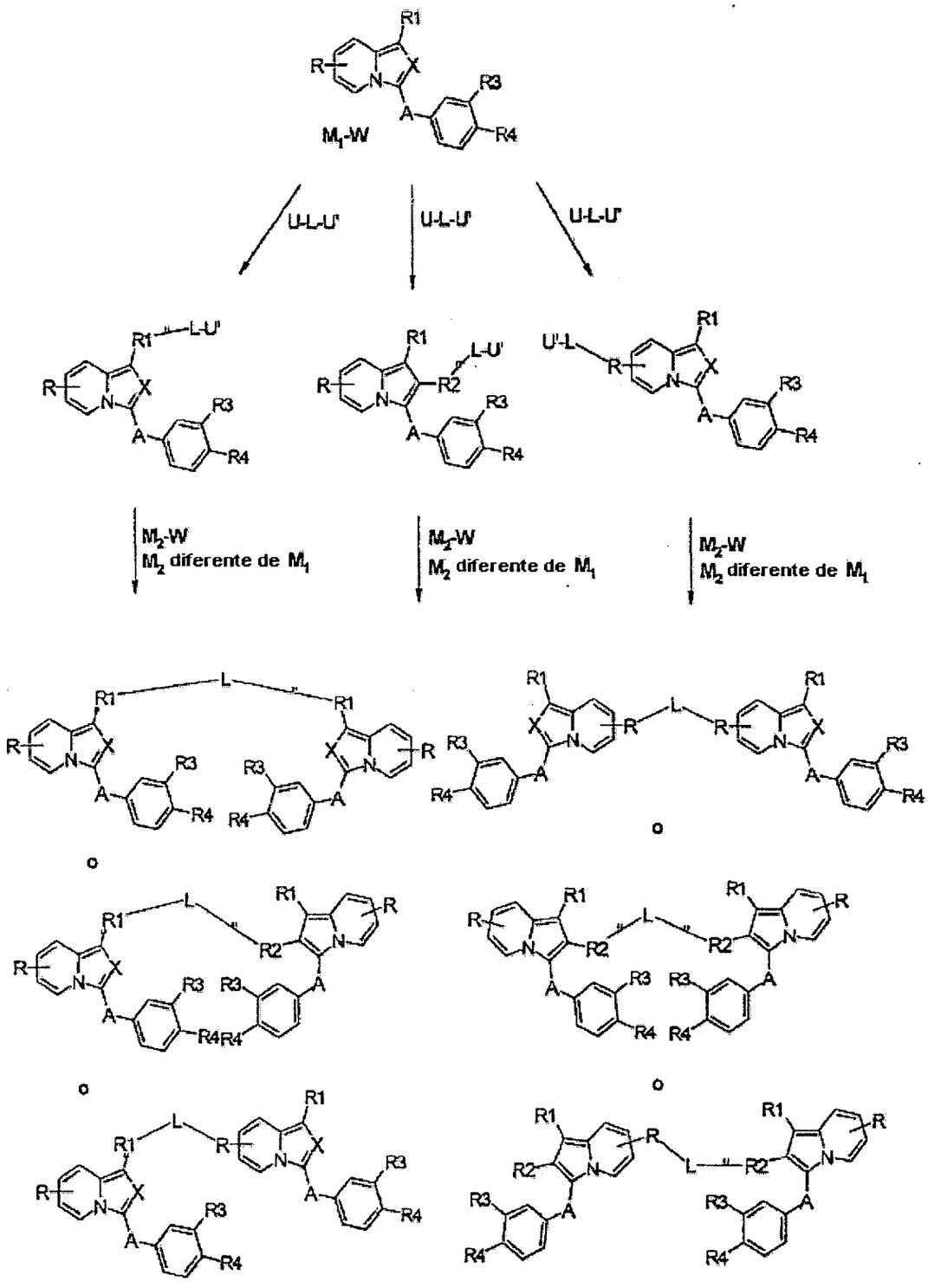
10

15

20

Método VII) Se puede obtener un heterodímero realizando las reacciones descritas en los métodos anteriores sobre un único compuesto de fórmula M_1-W (jugando con la estereoquímica de los reactivos M_1-W y U-L-U') y haciendo reaccionar el intermedio obtenido M_1-L-U' con un segundo compuesto de fórmula M_2-W (diferente del primero) para obtener un heterodímero bien de tipo homogéneo (cada unidad monómera pertenece a la misma familia indolizina X = C-R_2 o imidazo[1,5-*a*]piridina X = N) o bien de tipo heterogéneo (una unidad monómera pertenece a la familia indolizina X = C-R_2 y la otra a la familia imidazo[1,5-*a*]piridina X = N).

192

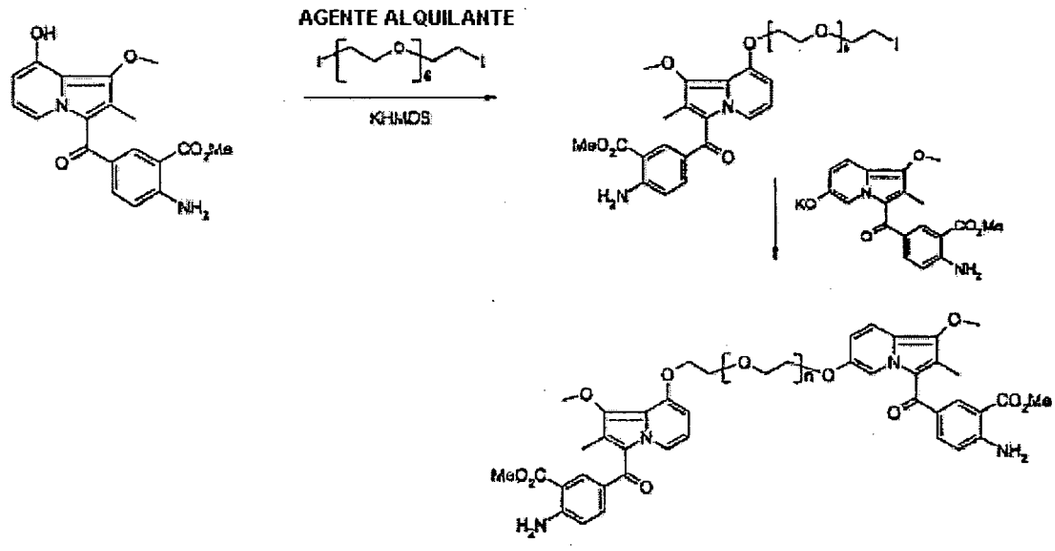

M1-W
U-L-U'
U-L-U'
U-L-U'
M2-W
M2 diferente de M1
M2-W
M2 diferente de M1
M2-W
M2 diferente de M1
o
o
o
o

5

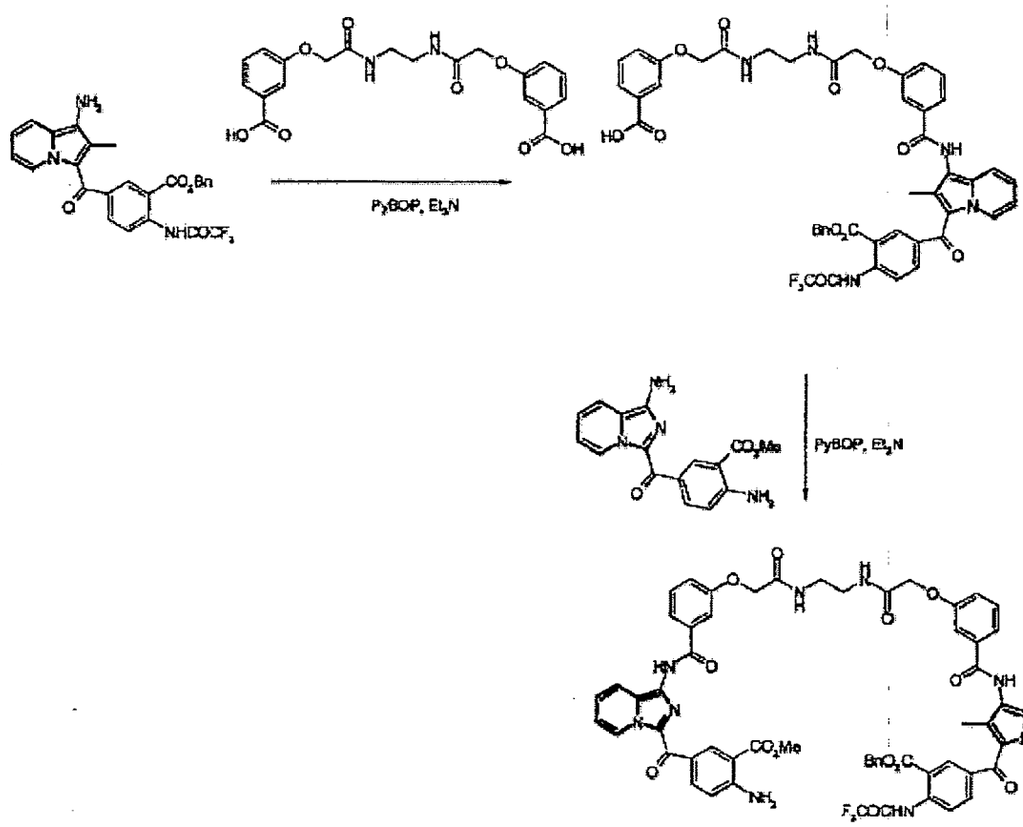
193

Ilustración de la preparación de heterodímeros:

Caso de un heterodímero homogéneo :



Caso de un heterodímero heterogéneo :

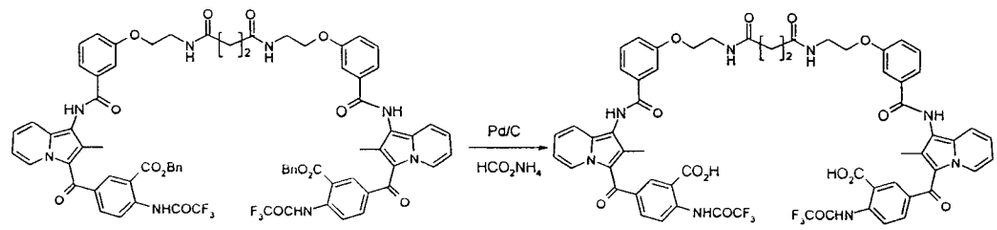


5

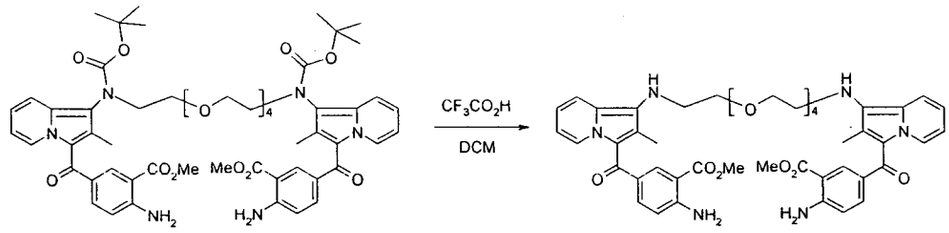
194

Después de la etapa de dimerización realizada según uno de los métodos descritos anteriormente, se realizan una o varias etapas de desprotección adecuadas para obtener el agonista diana.

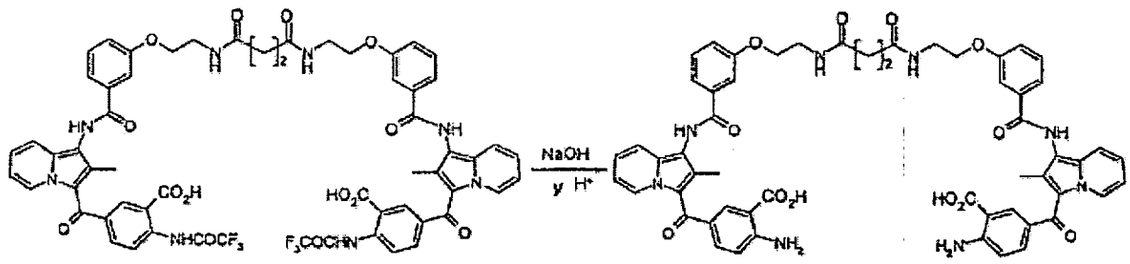
Cuando R, R_1, R_3 y/o R_4 poseen una función éster de bencilo, una reducción con paladio sobre carbón en presencia de un donante de hidrógeno tal como formiato de amonio permite obtener el ácido carboxílico tal como se ilustra a continuación:



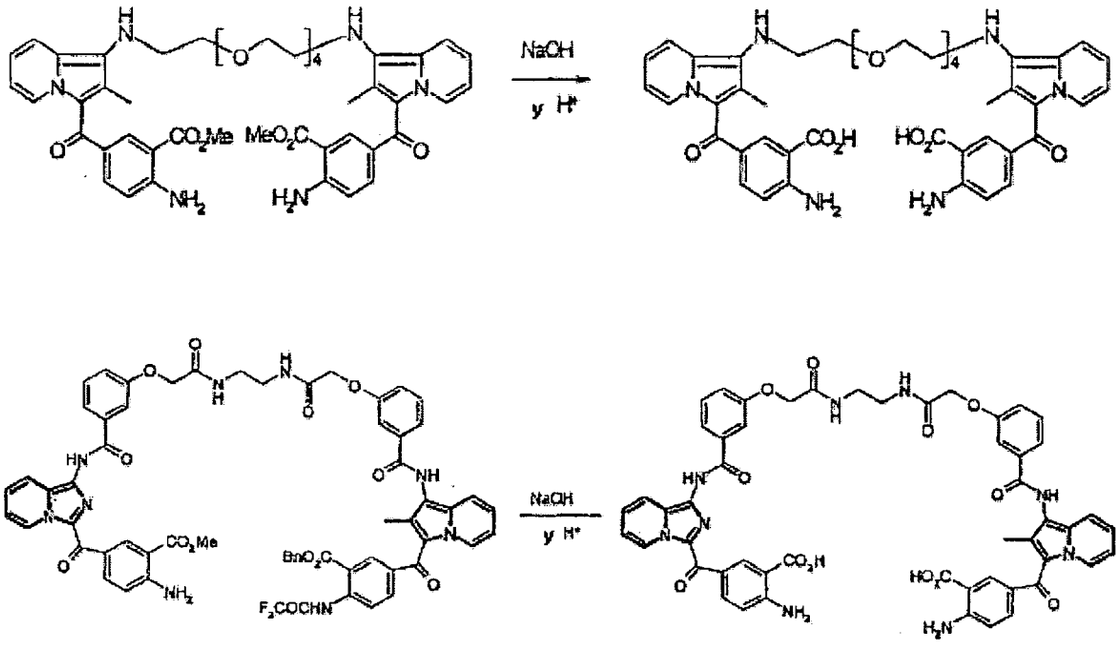
Cuando R, R_1, R_3 y/o R_4 poseen una función carbamato de *terc*-butilo, una desprotección con un ácido tal como ácido trifluoroacético proporciona una amina tal como se ilustra a continuación:



Cuando R, R_1, R_3 y/o R_4 poseen una función éster y/o una función amido (tal como acetamido o trifluoroacetamido), una hidrólisis en medio básico con, por ejemplo, sosa o hidróxido de litio seguida de una acidificación proporciona los dímeros diana, como se ilustra a continuación:



193



Entre los compuestos objeto de la invención se pueden citar:

- Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-8,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica del diácido 3,3'-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis{oxi[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-8,1-diil]})benzoico
- Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-6,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-6,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilenmetilenoxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{octano-1,8-diilbis[oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{(1,4-dioxobutano-1,4-diil)bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{carbonil bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-

metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{propano-1,3-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{butano-1,4-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-4,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica de 3,3'-{hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-4,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)
- Sal disódica del diácido 2-amino-5-[(1-{[3-(2-{[2-({[3-({[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-il]amino}carbonil)fenoxi]acetil}amino)etil]amino}-2-oxoetoxi)benzoil]amino}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico

Así, los compuestos de la invención presentan una actividad agonista de los receptores de los FGF. Estos provocan así la dimerización del receptor y gracias a su poca toxicidad y a sus propiedades farmacológicas y biológicas, los compuestos de la presente invención representan una terapia preferente en las patologías relacionadas con la activación de la angiogénesis.

La isquemia es una disminución de la circulación arterial en un órgano producida por una dismunición de la concentración de oxígeno en los tejidos lesionados. En los mecanismos de revascularización post-isquémicos, entran en juego dos mecanismos principales: la angiogénesis y la arteriogénesis. La angiogénesis es el proceso de generación de vasos capilares nuevos a partir de vasos pre-existentes.

La arteriogénesis contribuye al desarrollo (incremento del tamaño y del calibre) de vasos colaterales alrededor de la zona isquemiada o sin vascularización.

Entre los factores de crecimiento implicados en estos procesos de revascularización, la familia de los FGF y principalmente FGF-2 es la que se ha descrito más ampliamente (Post, M. J., Laham, R., Sellke, F. W. & Simons, M. Therapeutic angiogenesis in cardiology using protein formulations. Cardiovasc Res 49, 522-31, 2001). El FGF2 es una proteína de 18 kDalton que induce la proliferación, la migración y la producción de proteasas por las células endoteliales en cultivo. El FGF2 también induce la neovascularización *in vivo* así como el desarrollo de vasos colaterales después de la ligadura de un vaso en los modelos farmacológicos.

El FGF2 interacciona con las células endoteliales por medio de dos clases de receptores, los receptores de alta afinidad con actividad tirosina quinasa (FGF-R1, -R2, -R3, -R4) y los receptores de baja afinidad de tipo heparán sulfato proteoglicano situados en la superficie de las células y que forman parte integrante de las matrices extracelulares. Mientras que el papel paracrino del FGF2 sobre las células endoteliales se ha descrito ampliamente, el FGF2 también podría intervenir sobre estas células mediante un proceso autocrino: el FGF2 estimula la producción de otros factores angiogénicos (principalmente VEGF) (Janowska-Wieczorek, A., Majka, M., Ratajczak, J. & Ratajczak, M. Z. Autocrine/paracrine mechanisms in human hematopoiesis. Stem Cells 19, 99-107, 2001) la síntesis de proteasas en las células endoteliales (incluyendo el activador de plasminógeno y las metaloproteinasas) necesarias para la digestión de la matriz extracelular durante los procesos de angiogénesis (Carmeliet, P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. Nat Med 6, 389-95, 2000). Por otra parte, el FGF2 presenta una actividad proliferativa y de migración en otros tipos celulares implicados en la maduración de los vasos: células musculares lisas, fibroblastos y pericitos. Así, el FGF2 y sus receptores representan dianas muy pertinentes para las terapias que pretenden inducir los procesos de angiogénesis y de arteriogénesis (Khurana, R. y Simons, M. Insights from angiogenesis trials using fibroblast growth factor for advanced arteriosclerotic disease. Trends Cardiovasc Med 13, 116-22, 2003). Numerosas evidencias demuestran que el FGF2 también está implicado en la diferenciación de los angioblastos en células progenitoras endoteliales y participan así en la revascularización después de una oclusión (Burger, P. E. et al. Fibroblast growth factor receptor-1 is expressed by endothelial progenitor cells. Blood 100, 3527-35, 2002).

Aunque en la la zona isquemiada los fenómenos de hipoxia consecutivos inducen la

198

expresión de factores angiogénicos (principalmente VEGF y FGF2), los procesos naturales de compensación de la angiogénesis y de la arteriogénesis no son suficientes. Son posibles dos explicaciones: la producción de citoquinas angiogénicas es inadecuada o sus respuestas están atenuadas. Por otra parte, los pacientes que necesitan una revascularización post-isquémica son frecuentemente mayores y presentan características patológicas (diabetes, hipercolesterolemia...) que limitan el papel de las citoquinas angiogénicas después de una isquemia. Se ha mostrado que estos pacientes responden a la administración de citoquinas angiogénicas y arteriogénicas exógenas. Así, las estrategias que pretenden incrementar la respuesta de las células del árbol vascular son estrategias adaptadas para incrementar la revascularización post-isquémica y principalmente cardíaca o de las arterias coronarias (Freedman, S. B. & Isner, J. M. Therapeutic angiogenesis for ischemic cardiovascular disease. J Mol Cell Cardiol 33, 379-93, 2001; Freedman, S. B. & Isner, J. M. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. Ann Intern Med 136, 54-71, 2002).

Los compuestos que se presentan en esta invención son agonistas potentes y selectivos de los FGFR. Sus capacidades para inducir la angiogénesis se han demostrado *in vitro* e *in vivo*.

Una de las aplicaciones de los compuestos de la invención es el tratamiento post-isquémico después de oclusión a nivel cardíaco o de las arterias periféricas. En lo que se refiere al tratamiento de la isquemia cardíaca, uno de los ensayos clínicos más prometedores es un ensayo en el que se secuestra FGF-2 en micro-esferas de alginato en presencia de heparina (Laham, R. J. et al. Local perivascular delivery of basic fibroblast growth factor in patients undergoing coronary bypass surgery: results of a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Circulation 100, 1865-71, 1999). Estas micro-esferas se implantaron cerca del foco isquémico a nivel del miocardio. Después de 90 días, ninguno de los pacientes tratados con FGF2 presentaba ningún síntoma cardíaco isquémico. En comparación, en el grupo control, 3 de los 7 pacientes presentaban a los 90 días síntomas persistentes y en 2 pacientes se tuvo que recurrir a la cirugía vascular. De manera interesante, el beneficio de la terapia se mantuvo después de 3 años de seguimiento. Estas observaciones sugieren que los compuestos que mimetizan el FGF2 pueden representar una terapia preferente para el tratamiento de las consecuencias de la isquemia cardíaca.

Se han realizado tres ensayos clínicos sobre la inyección de FGF2 en la arteria coronaria durante el tratamiento del estrechamiento de las arterias coronarias (Laham,

R. J. et al. Intracoronary basic fibroblast growth factor (FGF-2) in patients with severe ischemic heart disease: results of a phase I open-label dose escalation study. J Am Coll Cardiol 36, 2132-9, 2000; Simons, M. et al. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. Circulation 105, 788-93, 2002; Unger, E. F. et al. Effects of a single intracoronary injection of basic fibroblast growth factor in stable angina pectoris. Am J Cardiol 85, 1414-9, 2000). El resultado de estos tres ensayos muestra que las infusiones intra-coronarias de FGF2 se toleran bien y mejoran significativamente el estado de los pacientes. Así, los compuestos descritos en la invención pueden encontrar una aplicación en el tratamiento de las enfermedades asociadas a un estrechamiento de las arterias coronarias y principalmente en el tratamiento de las anginas de pecho.

Las enfermedades de las arterias distales y principalmente las arterias de los miembros inferiores se deben a la obstrucción crónica de las arteriolas que irrigan las extremidades. Los síntomas más corrientes son entumecimiento, debilidad y rigideces dolorosas debidas a una fatiga de los grupos musculares distales. Estos fenómenos son el resultado de una disminución del calibre de las arterias a nivel de las extremidades provocada por ateriosclerosis. Estas patologías afectan principalmente a los miembros inferiores. En un ensayo clínico de fase I, pacientes con patologías de las arterias periféricas que implican claudicación recibieron inyecciones de FGF2 (Lazarous, D. F. et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. J Am Coll Cardiol 36, 1239-44, 2000). En este contexto, el FGF2 fue bien tolerado por los pacientes y los datos clínicos sugieren un efecto beneficioso del FGF2 principalmente en la mejora del andar. Estos datos clínicos sugieren que los compuestos de la invención representan una herramienta terapéutica preferente para el tratamiento de enfermedades asociadas a una obstrucción de las arterias distales.

La enfermedad de Buerger o tromboangeítis obliterante afecta a las estructuras vasculares distales y se caracteriza por una arteritis distal de las piernas con dolores y úlceras. En este contexto, una inducción de la angiogénesis y de la vasculogénesis representaría una terapia para esta patología. Los compuestos de dicha invención representan una terapia preferente para la tromboangeítis obliterante.

El glutamato es un transmisor potencial de las neuronas de los ganglíones dorsales y la bradiquinina es una molécula producida durante la inflamación que

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCIÓN

08-71842

2/2

CSA286980

DVN
NOV

PATENTE DE INVENCIÓN

08-71842

2/2

puede activar y sensibilizar las fibras nociceptivas. En este contexto, el FGF2 podría modular el dolor inflamatorio a pesar de que no se ha demostrado *in vivo* ningún efecto regulador del FGF2 sobre las fibras nociceptivas. Sin embargo, se ha mostrado que el FGF2 bloquea completamente la liberación del glutamato estimulada por la bradiquinina *in vitro* (Rydh-Rinder et al. (2001) Regul Pept 102:69-79). Debido a la actividad agonista de los receptores del FGF, los compuestos de dicha invención representarían un tratamiento preferente en el tratamiento de la nocicepción y así en el tratamiento del dolor crónico.

La neuropatía periférica es una afección axonal o desmielinizante del nervio periférico motor y/o sensitivo que implica una desensibilización de los miembros distales. Una de las consecuencias de la afección de los nervios puede ser un mal perforante, que es particularmente temible cuando existe una afección importante de la sensibilidad profunda ya que en este caso el peso del cuerpo tiene la tendencia a apoyarse constantemente en los mismos puntos de apoyo. Una de las complicaciones secundarias principales de la diabetes es el desarrollo crónico de una neuropatía periférica. En este contexto, se ha demostrado que el FGF2 induce una regeneración axonal que podría ser una terapia preferente en el tratamiento de la lesión de los nervios periféricos y, por lo tanto, en la neuropatía periférica (Basic fibroblast growth factor isoforms promote axonal elongation and branching of adult sensory neurons in vitro. Klimaschewski L, Nindl W, Feurle J, Kavakebi P, Kostron H. Neuroscience. 2004;126(2):347-53). Debido a la actividad agonista de los receptores del FGF, los compuestos de dicha invención representarían un tratamiento preferente en la neuropatía periférica en el paciente sano o diabético.

La proliferación y la migración de las células musculares lisas vasculares contribuyen 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. Se ha demostrado que un factor angiógeno, el VEGF, reducía significativamente el espesamiento de la íntima acelerando la re-endotelialización (Van Belle, E., Maillard, L., Tio, F. O. & Isner, J. M. Accelerated endothelialization by local delivery of recombinant human vascular endothelial growth factor reduces in-stent intimal formation. Biochem Biophys Res Commun 235, 311-6, 1997). Así, un compuesto como los compuestos de la presente invención que posee una actividad pro-angiógena representa una terapia preferente en el tratamiento de la ateriosclerosis y en la inhibición de la restenosis después de angioplastia o endoarterectomía.

La red vascular es esencial para el desarrollo y el mantenimiento de los tejidos. Promoviendo la administración de los nutrientes, del oxígeno y de las células, los vasos sanguíneos ayudan a mantener la integridad funcional y estructural de los tejidos. En este contexto, la angiogénesis y la vasculogénesis permiten mantener y perfundir los tejidos después de una isquemia. Los factores de crecimiento angiogénicos como el VEGF y el FGF2 favorecen así la revascularización para la regeneración de los tejidos. Los compuestos que se presentan en la invención podrían representar un tratamiento preferente en el tratamiento para la regeneración de los músculos.

Los procesos de regeneración muscular en los músculos distróficos o normales depende del aporte de citoquinas y de factores de crecimiento angiogénicos a nivel local (Fibbi, G., D'Alessio, S., Pucci, M., Cerletti, M. y Del Rosso, M. Growth factor-dependent proliferation and invasion of muscle satellite cells require the cell-associated fibrinolytic system. Biol Chem 383, 127-36, 2002). Se ha propuesto que el sistema FGF era un sistema crítico de la regeneración muscular, de la supervivencia y de la proliferación de los mioblastos (Neuhaus, P. et al. Reduced mobility of fibroblast growth factor (FGF)-deficient myoblasts might contribute to dystrophic changes in the musculature of FGF2/FGF6/mdx triple-mutant mice. Mol Cell Biol 23, 6037-48, 2003). El FGF2 así como los compuestos de dicha invención podrían explotarse con el fin de promover la regeneración cardíaca. Éstos mejorarían así la perfusión del miocardio después de una isquemia (Hendel, R. C. et al. Effect of intracoronary recombinant human vascular endothelial growth factor on myocardial perfusion: evidence for a dose-dependent effect. Circulation 101, 118-21, 2000) así como la supervivencia y la progresión de mioblastos transplantados y principalmente en la distrofia muscular de Duchenne.

La angiogénesis es un fenómeno esencial durante la cicatrización cutánea. Los vasos nuevos formados aportan el oxígeno y los nutrientes necesarios para la reparación tisular. En el caso de pacientes diabéticos, la cicatrización es un proceso lento y difícil que presenta defectos de angiogénesis. Los FGF forman parte de los factores de crecimiento más implicados en los procesos de angiogénesis durante la fase de cicatrización. Determinados FGF están muy sobrerregulados en las células de la dermis después de una herida cutánea. Debido a sus actividades agonistas de los receptores del FGF, los compuestos de dicha invención representarían una terapia preferente para el tratamiento de la cicatrización en el paciente sano o diabético.

El transplante de páncreas bio-artificial es una técnica muy prometedora para el tratamiento de determinados tipos de diabetes. Se ha demostrado claramente, en la rata diabética, que la vascularización en el páncreas bio-artificial era mucho más importante cuando los páncreas se impregnaban de microesferas que contenían FGF2 (Sakurai, Tomonori; Satake, Akira, Sumi, Shoichiro, Inoue, Kazutomo, Nagata, Natsuki, Tabata, Yasuhiko. The Efficient Prevascularization Induced by Fibroblast Growth Factor 2 With a Collagen-Coated Device Improves the Cell Survival of a Bioartificial Pancreas. Pancreas. 28(3):e70-e79, Abril 2004). Esta revascularización mejora así la supervivencia de los páncreas bio-artificiales implantados y, por lo tanto, la supervivencia del órgano. Por sus actividades agonistas de los receptores del FGF, los compuestos de la mencionada invención representarían una terapia preferente en la mejora de la supervivencia del transplante de páncreas bioartificial en el paciente diabético y, de manera más general, en la mejora de la revascularización de los transplantes y, por lo tanto, en la supervivencia de los transplantes.

La retinitis pigmentaria es una patología que implica la degeneración progresiva de la retina caracterizada por una degeneración de los fotorreceptores y una obliteración de los vasos retinianos. Recientemente Lahdenranta et al. An anti-angiogenic state in mice and humans with retinal photoreceptor cell degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A 98, 10368-73, 2001) han propuesto que los factores de crecimiento angiogénicos regulan la coordinación neuronal y la vascularización asociada de la retina funcionando simultáneamente como factores de supervivencia de los fotorreceptores y como reguladores de las células endoteliales. En este contexto, la inyección intravítrea de FGF2 retarda la degeneración de los fotorreceptores actuando sobre la supervivencia y sobre la angiogénesis retinianas (Faktorovich, E. G., Steinberg, R. H., Yasumura, D., Matthes, M. T. & LaVail, M. M. Basic fibroblast growth factor and local injury protect photoreceptors from light damage in the rat. J Neurosci 12, 3554-67,1992). Estas observaciones demuestran el interés de los compuestos descritos en la invención como terapia apropiada en la degeneración retiniana y principalmente en la retinitis pigmentaria.

En el campo de la reparación ósea, una de las necesidades esenciales es encontrar agentes que estimulan la formación del hueso. Entre los factores de crecimiento principales, está claramente establecido que la administración sistémica de FGF2 facilita la reparación del hueso (Acceleration of fracture healing in nonhuman primates by fibroblast growth factor-2. Kawaguchi H, Nakamura K, Tabata Y, Ikada Y,

Aoyama I, Anzai J, Nakamura T, Hiyama Y, Tamura M. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Feb;86(2), 875-880). La aplicación local de FGF2 a las matrices de gelatina acelera la reparación ósea en primates lo que sugiere la utilidad clínica de FGF2 en el tratamiento de las fracturas. Debido a las propiedades agonistas para los receptores del FGF, los compuestos de la mencionada invención podrían representar un tratamiento preferente en la reparación ósea.

La pre-eclampsia es una patología de la placenta asociada a un defecto de vascularización (Sherer, D. M. y Abulafia, O. Angiogenesis during implantation, and placental and early embryonic development. Placenta 22, 1-13, 2001). Estos defectos de vascularización son debidos a un defecto de angiogénesis y conllevan perturbaciones a nivel de la placenta que pueden resultar en la muerte del feto. Los compuestos de la mencionada invención podrían ser un tratamiento preferente para paliar un defecto de angiogénesis en las placentas pre-eclámpticas.

Además de los efectos inductores de la angiogénesis, los factores de crecimiento como el VEGF o el FGF2 protegen a las células endoteliales frente a los inductores intrínsecos y extrínsecos de la apoptosis. La vía de señalización intrínseca se activa por las mitocondrias en respuesta a un estrés como la ausencia de nutrientes o los daños al ADN, mientras que la vía de señalización extrínseca se induce por la unión de factores pro-apoptóticos como el TNF-α o Fas. Actualmente está claramente descrito que el VEGF y el FGF2 son dos factores de supervivencia de las células endoteliales (Role of Raf in Vascular Protection from Distinct Apoptotic Stimuli : A Alavi, J.D. Hood, R. Frausto, D. G. Stupack, D.A. Cheresh : Science 4 Julio 2003: Vol. 301. no. 5629, pp. 94-96). El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS) se caracteriza por problemas cardio-vasculares y neuropsiquiátricos. En el marco de los problemas cardio-vasculares los pacientes presentan lesiones vasculares importantes y principalmente una inducción de la apoptosis de las células endoteliales elevada. Recientemente, Hamacher et al. han demostrado que los fluidos de lavados broncoalveolares de pacientes afectados con ARDS presentaban una actividad pro-apoptótica contra las células endoteliales micro-vasculares de pulmón (Tumor necrosis factor-alpha and angiostatin are mediators of endothelial cytotoxicity in bronchoalveolar lavages of patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Sep 1;166(5):651-6 : Hamacher J, Lucas R, Lijnen HR, Buschke S, Dunant Y, Wendel A, Grau GE, Suter PM, Ricou B.). Debido a su actividad anti-apoptótica sobre las células endoteliales, los productos de la

mencionada invención podrían presentar un tratamiento preferente en la mejora vascular de los pacientes afectados con lesiones vasculares y principalmente de los pacientes afectados con ARDS.

La sobrerregulación endógena de FGF7 (o KGF) y de FGF18 parece ser un mecanismo importante para favorecer la proliferación, la migración y la protección de los folículos pilosos en los casos patológicos que resultan de un tratamiento tumoral (Comprehensive Analysis of FGF and FGFR Expression in Skin: FGF18 Is Highly Expressed in Hair Follicles and Capable of Inducing Anagen from Telogen Stage Hair Follicles. Mitsuko Kawano, Akiko Komi-Kuramochi, Masahiro Asada, Masashi Suzuki, Junko Oki, Ju Jiang y Toru Imamura). Debido a su actividad agonista sobre los receptores del FGF, los compuestos de la mencionada invención podrían presentar un tratamiento preferente para la reparación y la protección de los folículos pilosos y en la protección y la regulación del crecimiento capilar.

La incidencia de la obesidad y de la diabetes de tipo II está en constante aumento y está asociada a una mortalidad y una morbilidad incrementadas. Está claramente demostrado que esta adiposidad se almacena principalmente en forma de triglicéridos. En este contexto, se ha publicado que ratones transgénicos que sobreexpresan FGF19 (activador de FGFR4) poseían una tasa de metabolismo incrementada asociada a una disminución de la adiposidad (E. Tomlinson, Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity. Endocrinology. 2002 Mayo;143(5):1741-7). Además, los ratones que no expresan FGFR-4 mostraban un incremento de la expresión del ácido biliar asociada a un incremento de CYP7A1, una enzima asociada a la producción de este ácido. Debido a su actividad agonista sobre los receptores del FGF y principalmente de FGFR4, los compuestos de la mencionada invención podrían favorecer la disminución del colesterol asociada a una disminución de la adiposidad.

Según otro de sus aspectos, la presente invención tiene, por lo tanto, por objeto la utilización de un compuesto tal como se ha definido más arriba para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de las enfermedades que necesitan una activación de los receptores FGF.

La presente invención tiene más particularmente por objeto la utilización de un compuesto tal como se ha definido más arriba para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de la isquemia cardíaca, tratamiento de las

enfermedades asociadas a un estrechamiento o a una obstrucción de las arterias o de las arteritas, tratamiento de las anginas de pecho, tratamiento de la tromboangeítis obliterante, tratamiento de la aterosclerosis, tratamiento de la inhibición de la restenosis después de angioplastia o endoarterectomía, tratamiento de la cicatrización, tratamiento para la regeneración muscular, tratamiento para la supervivencia de los mioblastos, tratamiento de la nocicepción y tratamiento del dolor crónico, tratamiento de la neuropatía periférica, tratamiento para mejorar la supervivencia del transplante de páncreas bioartificial en el paciente diabético, tratamiento de disminución del colesterol asociada a una disminución de la adiposidad, tratamiento para mejorar la revascularización de injertos y la supervivencia de injertos, tratamiento de la degeneración retiniana, tratamiento de la retinitis pigmentaria, tratamiento de la osteoartritis, tratamiento de la pre-eclampsia, tratamiento de las lesiones vasculares y del síndrome de distrés respiratorio agudo, tratamiento de la protección ósea, o tratamiento de la protección de los folículos pilosos.

Según otro de sus aspectos, la presente invención tiene por tanto por objeto una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula M_1-L-M_2 según la invención o una de sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico, opcionalmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado: oral, sublingual, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, transdérmico, transmucoso, local o rectal.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden administrarse principalmente por vía oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, transmucosa, local o rectal.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, los principios activos pueden administrarse en formas unitarias de administración, mezclados con soportes farmacéuticos clásicos. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden, por ejemplo, comprimidos opcionalmente divisibles, cápsulas, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales.

Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un vehículo farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, goma arábiga o análogos. Se pueden recubrir

los comprimidos de sacarosa o de otras materias apropiadas o incluso se pueden tratar de forma que tengan una actividad prolongada o retardada y que liberen de forma continua una cantidad predeterminada de principio activo.

Se obtiene una preparación en cápsulas mezclando el ingrediente activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en las cápsulas blandas o duras.

Una preparación en forma de jarabe o de elixir puede contener el ingrediente activo conjuntamente con un edulcorante, acalórico preferentemente, metilparabeno y propilparabeno como antisépticos, así como un agente donante de gusto y un colorante apropiado.

Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo mezclado con agentes de dispersión o agentes humectantes o agentes de puesta en suspensión, como la polivinilpirrolidona, asimismo con edulcorantes o correctores de gusto.

El principio activo también puede formularse en forma de microcápsulas, opcionalmente con uno o varios soportes o aditivos.

En las composiciones farmacéuticas según la presente invención, el principio activo puede estar también en forma de complejo de inclusión en ciclodextrinas, sus éteres o sus ésteres.

La cantidad de principio activo a administrar depende, como siempre, del grado de progresión de la enfermedad, de la edad y del peso del paciente así como de la vía de administración.

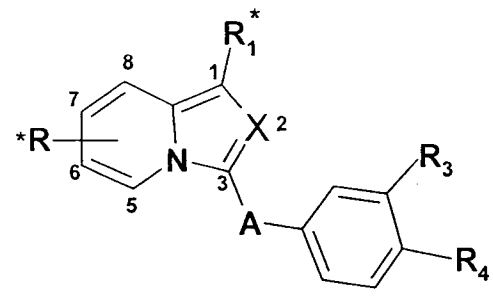
La presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica tal como se ha definido más arriba útil en el tratamiento de la isquemia cardíaca, tratamiento de las enfermedades asociadas a un estrechamiento o a una obstrucción de las arterias o de las arteritas, tratamiento de las anginas de pecho, tratamiento de la tromboangeítis obliterante, tratamiento de la aterosclerosis, tratamiento de la inhibición de la restenosis después de angioplastia o endoarterectomía, tratamiento de la cicatrización, tratamiento para la regeneración muscular, tratamiento para la supervivencia de los mioblastos, tratamiento de la nocicepción y tratamiento del dolor crónico, tratamiento de la neuropatía periférica, tratamiento para mejorar la supervivencia del transplante de páncreas bioartificial en el paciente diabético, tratamiento de disminución del colesterol asociada a una disminución de la

adiposidad, tratamiento para mejorar la revascularización de injertos y la supervivencia de injertos, tratamiento de la degeneración retiniana, tratamiento de la retinitis pigmentaria, tratamiento de la osteoartritis, tratamiento de la pre-eclampsia, tratamiento de las lesiones vasculares y del síndrome de distrés respiratorio agudo, tratamiento de la protección ósea, o tratamiento de la protección de los folículos pilosos.

Tabla de los ejemplos:

M_1-L-M_2

con M de fórmula general como sigue:



Para los ejemplos descritos a continuación, A representa un radical CO.

Cuando R se define como un radical 8-O*, 6-O*, esto significa que R representa un radical hidroxilo en posición 8 ó 6 del heterociclo. Cuando R se define como un radical 7-CONH* esto significa que R representa un radical amido en posición 7 del heterociclo.

Homodímeros

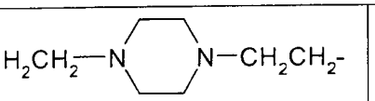
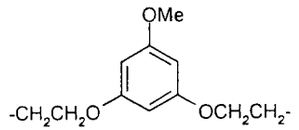
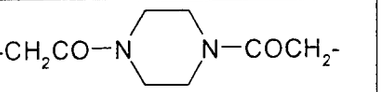
Ej	R	R1	X	R_3	R_4	L	Sal	PF (°C) o MH^+ / RT (min)
1	8-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$	2 Na, 1,5 H_2O	265°C
2	8-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2 Na, 3,6 H_2O	201°C
3	8-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_4CH_2CH_2-$	2 Na, 5,45 H_2O	162°C
4	8-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$	2 Na, 4,8 H_2O	239°C
5	8-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, 2,5 H_2O	252°C
6	8-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$	2 Na, 7,45 H_2O	258°C

7	8-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_{11}NHCOCH_2-$	2 Na, 3,5 H_2O	220°C
8	8-O*	Ph-3-CO_2H	N	$-OCH_3$	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2 Na, 5H_2O	209°C
9	8-O*	4-piridina	N	$-OCH_3$	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2,4HCl 8,6 H_2O	184°C
10	8-O*	H	N	$-OCH_3$	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2 HCl, 5H_2O	80°C
11	6-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$	2 Na, 7,4 H_2O	181°C
12	6-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2 Na, 6H_2O	261-270°C
13	6-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_4CH_2CH_2-$	2 Na, 5H_2O	255-260°C
14	6-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$	2 Na, 5H_2O	232°C
15	6-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, 6,95 H_2O	297-300°C

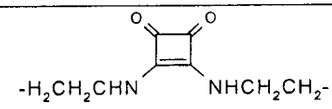
16	6-O*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$	2 Na, $5H_2O$	294-300°C
17	H	OCH_3	CPh-4-O*	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$	2 Na, 7,5 H_2O	174°C
18	H	OCH_3	CPh-4-O*	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2 Na, 6,5 H_2O	168°C
19	H	OCH_3	CPh-3-O*	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$	2 Na, 2,65 H_2O	197°C
20	H	OCH_3	CPh-3-O*	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2 Na, 4,5 H_2O	198°C
21	H	O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$	2 Na, 5,5 H_2O	224°C
22	H	O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2 Na, $4H_2O$	165°C
23	H	O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_4CH_2CH_2-$	2 Na, $4H_2O$	186°C
24	H	O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$	2 Na, $5H_2O$	226°C

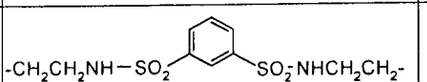
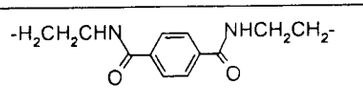
25	H	O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, $4H_2O$	244°C
26	H	O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$	2 Na, $4H_2O$	277°C
27	H	$-OCH_2Ph-3-O^*$	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, 2,65 H_2O	188°C
28	H	$-OCH_2Ph-4-O^*$	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, $3H_2O$	247°C
29	H	$-OCH_2Ph-4-O^*$	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_8-$	2 Na, 3,5 H_2O	239°C
30	H	$-OCH_2Ph-3-O^*$	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Na, 3 H_2O, + 1 acetona	296°C
31	H	O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Na, $3H_2O$	320°C
32	H	O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_3NHCOCH_2-$	2 Na, $5H_2O$	264°C
33	H	NH*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_4CH_2CH_2-$	2 Na, $4H_2O$	193°C

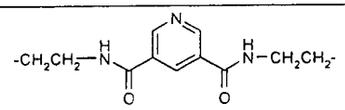
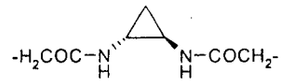
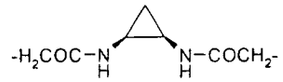
34	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_8-$	2 Na, $5H_2O$ + 0,35 DMF	263°C
35	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$	2 Na, 5 H_2O, + 0,5 acetona	252°C
36	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_4CH_2CH_2-$	2 Na, 5 H_2O, + 0,6 acetona	267-269°C
37	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$	2 Na, 4,95 H_2O	312-314°C
38	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, 5 H_2O, + 0,5 acetona	300-310°C
39	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$	2 Na, 5 H_2O, + 0,3 acetona	334-337°C

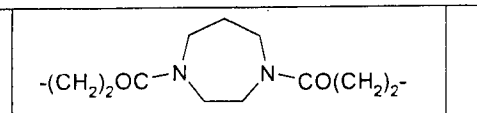
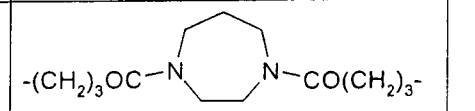
40	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Na, $5H_2O$	326-328°C
41	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Na, $5H_2O$ + 0,3 acetona	257-259°C
42	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2NHCO-(CH_2)_2CONHCH_2CH_2-$	2 Na, $5H_2O$	355-361°C
43	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2NHCONHCH_2CH_2-$	2 Na, $4H_2O$	354-359°C
44	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Na, $5H_2O$	339-354°C
45	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_3NHCOCH_2-$	2 Na, $4H_2O$	358-360°C
46	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_4NHCOCH_2-$	2 Na, $5H_2O$	343°C
47	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Na, $6H_2O$	346-357°C

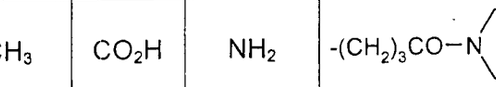
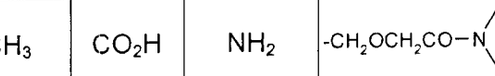
48	7-CONH*	-Ph-3-CO_2H	N	OCH_3	NH_2	-$CH_2CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4$ $OCH_2CH_2CH_2$-	2 Na, $8H_2O$	290-293°C
49	7-CONH*	-Ph-3-CO_2H	N	OCH_3	NH_2	-$CH_2CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_2$ $OCH_2CH_2CH_2$-	2 Na, 8,5 H_2O 0,2 acetona	213°C
50	7-CO_2H	-Ph-3-CONH*	N	OCH_3	NH_2	-$(CH_2)_9$-	2 Na, 4,5 H_2O	348-355°C
51	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	-$(CH_2)_2$-	2 Na, 6,35 H_2O	286°C
52	H	-NHCOPh-3-O*	N	CO_2H	NH_2	-$(CH_2)_8$-	2 Na, 4,95 H_2O	249°C
53	H	-NHCOPh-3-O*	N	CO_2H	NH_2	-$CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2$-	2 Na, 7,5 H_2O	281-286°C
54	7-CO_2H	-NHCOPh-3-O*	N	OCH_3	NH_2	-$(CH_2)_8$-	2 Lys	RT=15,34 min (Método A)
55	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2	-$CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2$-	2HCl	223°C
56	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2	-$CH_2CONHCH_2CH(NMe_2)CH_2$- $NHCOCH_2$-	2HCl 4,5 H_2O	183°C

57	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2	$-CH_2CONHCH_2CH(CH_2NMe_2)-CH_2NHCOCH_2-$	3HCl 7,5 H_2O	194°C
58	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2	$-CH_2CONHCH_2CH(OH)-CH_2NHCOCH_2-$	2HCl $7H_2O$	202°C
59	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2	$-CH_2CH_2N(Me)CH_2CH_2N(Me)CH_2CH_2-$	2HCl 1,5 acetona	238°C
60	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2	$-CH_2CH_2N(Bn)CH_2CH_2N(Bn)CH_2CH_2-$	2HCl 6,95 H_2O	217°C
61	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2	$-CH_2CH_2N(Me)CH_2CH_2N(Me)CH_2CH_2-$	2HCl $8H_2O$	215°C
62	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2		2HCl	217°C
63	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	OCH_3	NH_2	$-CH_2CH_2NHCOCONHCH_2CH_2-$	-	225°C
64	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	$2Na,5H_2O$	290-297°C
65	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CON(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)COCH_2-$	2 Na, $11H_2O$	296-300°C

66	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$	2 Na, 7 H_2O	292-294°C
67	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, 4,5 H_2O	308-310°C
68	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$	2 Na,5 H_2O	320-322°C
69	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_3-$	2 Na, 7,5 H_2O	283°C
70	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_2-$	2 Na, 4,95 H_2O	306°C
71	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	H	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Na, 4,2 H_2O	330-339°C
72	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Na 8 H_2O	308°C
73	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2NHCOCH_2CONH-CH_2CH_2-$	2 Na 7 H_2O	289°C
74	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Lys 6 H_2O	224°C

75	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Lys 8 H_2O	214°C
76	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CON(Me)CH_2CH_2-$ $N(Me)COCH_2-$	2 Lys	MH+= 1.027 RT=11,22 min (Método A)
77	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Na 6,5 H_2O	305°C
78	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Na 7,5 H_2O	297°C
79	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONHCH_2NHCOCH_2-$	2 Lys 10 H_2O	209°C
80	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2N(Me)CH_2CH_2N(Me)$ CH_2CH_2-	2 Lys 9 H_2O	198°C
81	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2CON(CH_3)CH_2CH_2$ $N(CH_3)COCH_2CH_2-$	2 Lys	MH^+= 871,43 RT=1,24 min (Método B)
82	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2CON(CH_3)CH_2CH_2$ $(OCH_2CH_2)_2N(CH_3)COCH_2CH_2-$	2 Lys	MH^+= 959,51 RT=1,30 min (Método B)
83	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2CON(CH_3)CH_2CH_2$ $OCH_2CH_2N(CH_3)COCH_2CH_2-$	2 Lys	MH+= 915,46 RT=1,28 min (Método B)

84	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Lys	MH+= 883,45 RT=1,26 min (Método B)
85	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2CON(CH_3)(CH_2)_8$ $N(CH_3)COCH_2CH_2-$	2 Lys	MH^+= 955,54 RT=1,50 min (Método B)
86	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CH_2CON(CH_3)CH_2CH_2$ $CH_2N(CH_3)COCH_2CH_2-$	2 Lys	MH+= 885,50 RT=1,49 min (Método B)
87	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_3CON(CH_3)CH_2CH_2$ $(OCH_2CH_2)_2N(CH_3)CO(CH_2)_3-$	2 Lys	MH+= 987,58 RT=1,32 min (Método B)
88	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_3CON(CH_3)$ $(CH_2)_8N(CH_3)CO(CH_2)_3-$	2 Lys	MH+= 983,62 RT=1,47 min (Método B)
89	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_3CON(CH_3)$ $(CH_2)_6N(CH_3)CO(CH_2)_3-$	2 Lys	MH+= 955,58 RT=1,39 min (Método B)
90	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_3CON(CH_3)CH_2CH_2$ $OCH_2CH_2N(CH_3)CO(CH_2)_3-$	2 Lys	MH+= 943,51 RT=1,35 min (Método B)
91	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_3CON(CH_3)$ $(CH_2)_2N(CH_3)CO(CH_2)_3-$	2 Lys	MH+= 899,52 RT=1,32 min (Método B)
92	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Lys	MH+= 911,48 RT=1,29 min (Método B)

93	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2OCH_2CON(CH_3)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_2N(CH_3)COCH_2OCH_2-$	2 Lys	MH+= 991,54 RT=1,33 min (Método B)
94	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2OCH_2CON(CH_3)(CH_2)_8N(CH_3)COCH_2OCH_2-$	2 Lys	MH+= 987,53 RT=1,50 min (Método B)
95	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2OCH_2CON(CH_3)(CH_2)_6N(CH_3)COCH_2OCH_2-$	2 Lys	MH+= 959,50 RT=1,40 min (Método B)
96	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2OCH_2CON(CH_3)(CH_2)_3N(CH_3)COCH_2OCH_2-$	2 Lys	MH+= 917,57 RT=1,43 min (Método B)
97	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Lys	MH+= 897,35 RT=1,36 min (Método B)
98	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2		2 Lys	MH+= 901,54 RT=1,43 min (Método B)
99	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_4CON(CH_3)(CH_2)_3N(CH_3)CO(CH_2)_4-$	2 Lys	MH+= 941,65 RT=1,53 min (Método B)
100	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_2CON(CH_3)(CH_2)_6N(CH_3)CO(CH_2)_2-$	2 Lys	MH+= 926,17 RT=1,73 min (Método C)
101	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2OCH_2CON(CH_3)CH_2CH_2-OCH_2CH_2N(CH_3)COCH_2OCH_2-$	2 Lys	MH+= 947,37 RT=1,33 min (Método B)

102	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_4CON(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)CO(CH_2)_4-$	2 Lys	MH+= 927,63 RT=1,45 min (Método B)
103	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2)_3CON(CH_3)(CH_2)_3N(CH_3)CO(CH_2)_3-$	2 Lys	MH+= 913,61 RT=1,45 min (Método B)
104	H	NHCO*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2OCH_2CON(CH_3)CH_2CH_2-N(CH_3)COCH_2OCH_2-$	2 Lys	MH+= 903,56 RT=1,38 min (Método B)
105	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONHCH_2CONHCH_2CH_2-$	2 Na, 6,2 H_2O	313-318°C
106	H	-Ph-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, 4 H_2O	257°C
107	H	-Ph-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$	2 Na, 4 H_2O	245°C
108	H	-Ph-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$	2 Na, 4 H_2O	258°C
109	H	-Ph-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$	2 Na, 2,5 H_2O	236°C
110	H	-Ph-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Na, 4 H_2O	237°C

111	H	-Ph-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_6NHCOCH_2-$	2 Na, 5 H_2O	224°C
112	H	-Ph-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_6NHCOCH_2-$	2 Na, 3 H_2O	241°C
113	H	-Ph-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Na,6 H_2O	279°C
114	6-OCH_2-CH_2NH*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-COCH_2OCH_2CONHCH_2-$ $CH_2NHCOCH_2OCH_2CO-$	2 Lys	MH+=1023,41 RT=1,44 min (Método B)
115	6-OCH_2-CH_2NH*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-COCH_2OCH_2CONHCH_2CH_2O$ $CH_2CH_2NHCOCH_2OCH_2CO-$	2 Lys	MH+= 1067,42 RT=1,48 min (Método B)
116	6-OCH_2-CH_2NH*	OCH_3	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-COCH_2OCH_2CONH(CH_2CH_2O)_2-$ $CH_2CH_2NHCOCH_2OCH_2CO-$	2 Lys	MH+= 1111,46 RT=1,46min (Método B)

Heterodímeros

Ej	R	R_1	X	R_3	R_4	L	Sal	PF (°C)
117	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Na,6 H_2O	278°C

	H	-NHCOPh-3-O*	N	CO_2H	NH_2			
118	H	-NHCOPh-3-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-CH_2CONH(CH_2)_2NHCOCH_2-$	2 Lys, 9,5 H_2O	213°C
	H	-NHCOPh-4-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2			
119	H	-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$	2 Na, 4,5 H_2O	280°C
	8-O*	$-OCH_3$	CCH_3	CO_2H	NH_2			
120	8-O*	$-OCH_3$	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$	2 Na, 6,4 H_2O 0,1 acetona	274°C
	6-O*	$-OCH_3$	CCH_3	CO_2H	NH_2			
121	H	-O*	CCH_3	CO_2H	NH_2	$-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$	2 Na, 8 H_2O	196°C
	H	$-OCH_3$	CPh-4-O*	CO_2H	NH_2			

222

Los ejemplos siguientes, proporcionados a modo no limitativo, ilustran la presente invención.

En el texto que sigue:

- Los espectros de masas se registraron en equipos de cromatografía (Alliance 2695 Waters, detector PDA) y acoplados a un espectrómetro de masas (ZQ Waters o Tof Waters). Las separaciones cromatográficas se realizaron en fase inversa C18 a pH=7 o a pH=3. Los productos detectados en espectrometría de masas se ionizaron en electropulverización positiva (ES+).

Los productos caracterizados por su masa (MH^+) y sus tiempos de retención (RT) se analizaron bien por :

- el **Método A:** los espectros de masas se registraron en un equipo de cromatografía (Agilent serie 1100) acoplado a un espectrómetro de masas (MSD Agilent serie 1100). Las separaciones cromatográficas se realizaron en fase inversa C18 a pH=7 según las condiciones siguientes:

- Columna: X terra MS C18 (2,1x50 mm) 3,5 µm
- Eluyente A : tampón acetato de amonio pH=7,0 (10mM)
- Eluyente B : acetonitrilo
- Gradiente: 0% a 90% de B en 30 min
- Caudal: 0,4 ml/min.
- Inyección: 2 µl – disolución 0,5mg/ml en DMSO
- Detección UV: 220 nm.
- Temperatura de la columna: 30°C

Los productos detectados en espectrometría de masas se ionizaron en electropulverización positiva (ES+).

- el **Método B:** los espectros de masas se registraron en un equipo de cromatografía (Waters 1525) acoplado a un espectrómetro de masas (Electrospray time-of flight mass spectrometer Waters LCT). Las separaciones cromatográficas se realizaron en fase inversa C18 según las condiciones siguientes:

- Columna: YMC-Pack J'Sphere ODS H80, (33 x 2,1 mm) 4µm, 80Å
- Eluyente A : 0,05% ácido trifluoroacético acuoso

- Eluyente B : 0,05% ácido trifluoroacético en acetonitrilo
- Gradiente: 5% B a 95% B en 3,4 minutos
- Caudal: 1 ml/min.
- Inyección: 1 µl (disolución 10 mM en DMSO)
- Detección UV: 220 y 254 nm
- Temperatura de la columna: temperatura ambiente

Los productos detectados en espectrometría de masas se ionizaron en electropulverización positiva (ES+).

- el **Método C:** los espectros de masas se registraron en un equipo de cromatografía (Waters 2795) acoplado a un espectrómetro de masas (Electrospray quadrupole mass spectrometer (Waters Ultima). Las separaciones cromatográficas se realizaron en fase inversa C18 según las condiciones siguientes:
  - Columna: YMC-Pack J'Sphere ODS H80, (33 x 2,1 mm) 4µm, 80Å
  - Eluyente A : 0,1% ácido fórmico acuoso
  - Eluyente B : 0,08% ácido fórmico en acetonitrilo
  - Gradiente: 5% B a 95% B en 2,5 minutos
  - Caudal: 1,3 ml/min.
  - Inyección: 20 µl (disolución 2 mM en DMSO)
  - Detección UV: 220 y 254 nm
  - Temperatura de la columna: temperatura ambiente

Los productos detectados en espectrometría de masas se ionizaron en electropulverización positiva (ES+).

- el **Método D:** los espectros de masas se registraron en un equipo de cromatografía (Agilent serie 1100) acoplado a un espectrómetro de masas (MSD Agilent serie 1100). Las separaciones cromatográficas se realizaron en fase inversa C18 según las condiciones siguientes:
  - Columna: YMC-Pack J'Sphere ODS H80, (20 x 2,1 mm) 4µm
  - Eluyente A : 0,05% ácido trifluoroacético acuoso

- Eluyente B : acetonitrilo
- Gradiente: 96% A a 95% B en 2 minutos, 95% B hasta 2,40 min después 96 % A a 2,45 min
- Caudal: 1 ml/min.
- Inyección: 2 µl – disolución 0,5mg/ml en DMSO
- Detección UV: DAD 220, 254, 324 nm.
- Temperatura de la columna: 30°C

Los productos detectados en espectrometría de masas se ionizaron en electropulverización positiva (ES+).

- Los puntos de fusión se determinan en el equipo Büchi B-540.
- Los espectros de RMN de protón se registraron mediante un espectrómetro AVANCE 250 BRUKER y AVANCE 400 BRUKER. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm respecto al DMSO utilizado como referencia interna. Las abreviaturas utilizadas para la multiplicidad de las señales son respectivamente: s, d, t, q y m para singlete, doblete, triplete, cuadruplete y multiplete. Los espectros de RMN-^{1}H se realizan en $(CD_3)_2SO$.
- Las purificaciones mediante cromatografía flash se realizaron mediante sílice Merck 60 (15 - 40 µm). Las purificaciones mediante cromatografía de exclusión estérica se realizaron mediante gel Sephadex™ LH20 Amersham Biosciences.

Ejemplo 1: Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-8,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Etapa A : 3-(Benciloxi)-2-(clorometil)piridina

Se añaden 25,2 ml de cloruro de tionilo a la disolución de 40 g (0,19 moles) de 3-(benciloxi)-2-(hidroximetil)piridina (CAS 6059-29-6 ; Desideri, N; Sestili, I; Manarini, S; Cerletti, C; Stein ; *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*; 26 (4) 1991; 455-460) en 265 ml de diclorometano. La disolución se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se concentra a sequedad. El resto obtenido se pone en disolución en agua. Se añade bicarbonato de sodio hasta la obtención de una disolución con pH neutro. La disolución acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a sequedad. Se obtienen 41 g (95 %) de un aceite marrón.

MH^+= 234,2

Etapa B : 3-(Benciloxi)-2-(metoximetil)piridina

A la disolución de metilato de sodio preparada mediante la adición de 5,2 g (0,23 moles) de sodio a 150 ml de metanol, se añade la disolución de 41 g (0,18 moles) de 3-(benciloxi)-2-(clorometil)piridina en 100 ml de metanol. Después de calentar a reflujo durante 3 horas bajo nitrógeno, la disolución se concentra a sequedad. El aceite obtenido se recoge en agua y se extrae con acetato de etilo. La disolución orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a sequedad. Se obtienen 39 g (97 %) de un aceite marrón.

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250 MHz] : 8,15 (1H, d), 7,30-07,55 (7H, m), 5,22 (2H, s), 4,55 (2H, s), 3,31 (3H, s).

Etapa C : 8-(Benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizina

La mezcla de 17,2 g (75,0 m.moles) de 3-(benciloxi)-2-(metoximetil)piridina, 17,4 g (0,19 moles) de cloroacetona y 16,3 g (0,19 moles) de bromuro de litio en 140 ml de acetonitrilo se calienta a reflujo durante 24 horas. Se vierte el medio de reacción en agua y se lava la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se concentra a sequedad para proporcionar 22,9 g de un aceite marrón.

A la disolución de la piridina cuaternizada en 260 ml de acetonitrilo calentada a reflujo, se añaden 29 ml (0,19 moles) de trietilamina. La disolución se calienta a reflujo durante 3 horas y se concentra a sequedad. Se recoge el resto en agua y se extrae con acetato de etilo. 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. Se obtienen 14,3 g de un aceite verde utilizado tal cual en la etapa de acilación.

MH+= 268,2

Etapa D : 5-{[8-(Benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil}-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de metilo

A la disolución de 13,2 g (49,4 m.moles) de 8-(benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizina en 165 ml de diclorometano, se añaden 4,4 ml (54,3 m.moles) de piridina y 15,0 g (48,4 m.moles) de 5-(clorocarbonil)-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) bajo argón. El medio de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluye con diclorometano y se lava esta disolución orgánica con una disolución acuosa saturada

de bicarbonato de sodio y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de concentrar bajo presión reducida, el sólido obtenido se recoge en etanol, se filtra y se lava con etanol para proporcionar 16,2 g (61%) de un polvo naranja.

MH^+ = 541,5; punto de fusión: 214°C

Etapa E : 2-Amino-5-{[8-(benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil}benzoato de metilo

Se añaden 1,15 g (8,33 m.moles) de carbonato de potasio a la disolución de 0,90 g (1,67 m.moles) de 5-{[8-(benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil}-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de metilo en 100 ml de metanol y 100 ml de diclorometano. La mezcla se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. El precipitado amarillo formado se filtra, se lava abundantemente con agua y se seca para proporcionar 0,61 g (83%) de un polvo amarillo.

MH^+ = 445,5; punto de fusión: 174°C

Etapa F : 2-Amino-5-[(8-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

La mezcla de 2,0 g (4,5 m.moles) de 2-amino-5-{[8-(benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil}benzoato de metilo y de 0,42 g (6,75 m.moles) de formiato de amonio en presencia de 1,0 g de paladio sobre carbón (10%) en 20 ml de N,N-dimetilformamida, se agita durante 12 horas a temperatura ambiente bajo argón. Se filtra la mezcla bajo nitrógeno y se concentra a sequedad para obtener 1,51 g de un aceite rojo. El producto se degrada al contacto con el aire.

MH+ = 355,3

Etapa G : 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-8,3-diil)carbonil]}bis(6-aminobenzoato de metilo)

A la disolución de 1,30 g (3,66 m.moles) de 2-amino-5-[(8-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 12 ml de tetrahidrofurano, se añaden, gota a gota, 8,0 ml (4,02 m.moles) de hexametildisililamiduro de potasio (disolución 0,5 M en tolueno) a –20 °C bajo argón. Se observa la formación de un precipitado rojo. Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se añaden 6 ml de *N*,*N*-dimetilformamida y 1,0 g (1,83 m.moles) de 1,20-diyodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano (Ejemplo R1). Se agita la disolución a 40°C durante 18 horas. Se vierte el medio de reacción en una disolución de ácido clorhídrico (1 M) y se extrae

con acetato de etilo. 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 purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano). Se obtienen 0,92 g (50 %) de un sólido verde.

MH^+ = 999,8; punto de fusión: 199°C

Etapa H : Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-8,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Se añaden 1,35 ml de sosa (1 M) a la disolución de 0,45 g (0,45 m.moles) del dímero obtenido en la etapa E anterior en 4,5 ml de 1-metil-2-pirolidinona. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 2 días. El medio de reacción se vierte en 150 ml de acetona. El precipitado amarillo se filtra y se seca para proporcionar 356 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 1,5 H2O).

punto de fusión: 265°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250 MHz] : 8,61 (2H, d), 8,15 (2H, d), 7,30-8,00 (4H, ancho s), 7,36 (2H, d), 6,53-6,61 (4H, m), 6,38 (2H, dd), 4,20-4,25 (4H, m), 3,83-3,87 (4H, m), 3,78 (6H, s), 3,63-3,67 (4H, m), 3,47-3,57 (16H, m), 1,94 (6H, s).

Ejemplos 2 a 6

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas G y H del **Ejemplo 1**, se preparan los **Ejemplos 2 a 6** por dimerización del 2-amino-5-[(8-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (Etapa F del **Ejemplo 1**) con los derivados diyodados adecuados (Ejemplos R2 a R6).

Ejemplo 7: Sal disódica de 3,3'-{undecano-1,11-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-8,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Etapa A : 2-Amino-5-{[8-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetoxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil}benzoato de metilo

A la disolución de 1,50 g (4,23 m.moles) de 2-amino-5-[(8-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (Etapa F del **Ejemplo 1**) en 15 ml de tetrahidrofurano a –20 °C bajo argón, se añaden, gota a gota, 5,4 ml (9,31 m.moles) de hexametildisililamiduro de potasio (disolución 0,5 M en tolueno) y 0,69 ml (4,66 m.moles) de 2-bromoacetato de *terc*-butilo. Se agita durante 2 horas dejando que la mezcla alcance la temperatura ambiente. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de

etilo. 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 aceite obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol = 100/0 a 90/10). Se obtienen 1,26 g (64 %) de un polvo amarillo.

MH^+ = 469,5; punto de fusión: 188°C

Etapa B : Ácido ({3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-1-metoxi-2-metilindolizin-8-il}oxi)acético

Se agita la disolución de 0,68 g (1,45 m.moles) de 2-amino-5-{[8-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetoxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil}benzoato de metilo en 4,44 ml de ácido trifluoroacético y 7 ml de diclorometano. Después de 48 horas de agitación a temperatura ambiente, se concentra el medio de reacción a sequedad y se recoge el sólido rojo obtenido en éter etílico. Se filtra el sólido en suspensión y se seca a 50°C en vacío para obtener 0,58 g (95%) de un polvo naranja.

MH^+ = 413,4; punto de fusión: 164°C

Etapa C : 3,3'-{Undecano-1,11-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-8,3-diil)carbonil]}bis(6-aminobenzoato de metilo)

A la disolución de 0,66 g (1,59 m.moles) del ácido ({3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-1-metoxi-2-metilindolizin-8-il}oxi)acético en 8 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden sucesivamente 0,33 ml (2,38 m.moles) de trietilamina y 0,56 g (1,75 m.moles) de TBTU (O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato) y 0,148 g (0,79 m.moles) de 1,11-diaminoundecano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 días, se diluye con acetato de etilo, se lava con una disolución de bicarbonato de sodio saturada y con una disolución de cloruro de sodio saturada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (N,N-dimetilformamida) y se obtienen 0,18 g (23%) de un polvo amarillo.

MH^+= 975,5

Etapa D : 3,3'-{Undecano-1,11-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-8,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Se añaden 0,35 ml de sosa (1 M) a la disolución de 0,17 g (0,18 m.moles) del dímero obtenido en la etapa C anterior en 1 ml de 1-metil-2-pirolidinona. Se agita la

disolución a temperatura ambiente durante 3 días. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa de hidrógenosulfato de potasio. El precipitado amarillo se filtra, se seca y se purifica mediante cromatografía FPLC en gel C8 Kromasyl 10µ [gradiente metanol / disolución acuosa de acetato de amonio 0,017 M / acetonitrilo = 5/95/0 a 45/5/50]. Se obtienen 28 mg de un polvo amarillo.

MH+= 947,7

Etapa E

A la suspensión de 27 mg (0,03 m.moles) del diácido carboxílico obtenido en la Etapa D anterior en 3 ml de metanol, se añaden 60 µl de sosa (1 M). Se concentra la disolución y se recoge el sólido obtenido con acetona. Se filtra la parte insoluble y se seca en vacío a 50°C para obtener 17 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 3,5 moles de agua).

punto de fusión: 220°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250 MHz] : 8,61 (2H, d), 8,14 (2H, s), 7,98 (2H, t), 7,50-8,00 (4H, ancho s), 7,37 (2H, d), 6,53-6,60 (4H, m), 6,35 (2H, dd), 4,67 (4H, s), 3,81 (6H, s), 3,18 (4H, dd), 1,96 (6H, s), 1,40-1,50 (4H, m), 1,20-1,30 (14H, m)

<u>Ejemplo 8</u>: Sal disódica del diácido 3,3'-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis{oxi[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-*a*]piridin-8,1-diil]})benzoico

Etapa A : 3,3'-(3,6,9,12,15-Pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis{oxi[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-8,1-diil]})dibenzoato de metilo

A 1,6 g (3,83 m.moles) de 3-[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)-8-hidroxiimidazo[1,5-*a*]piridin-1-il]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2006097625) en disolución en 15 ml de *N,N*-dimetilformamida a 0°C, se añaden 0,2 g (4,60 m.moles) de hidruro de sodio (60% en dispersión en aceite) por partes y al cabo de 10 minutos 0,25 g (1,92 m.moles) de 1,17-diyodo-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano (Ejemplo R2). Se agita a 60°C durante 6 horas. El medio de reacción se vierte en una disolución de ácido clorhídrico (0,1 M). El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca a 50°C en vacío. Después de purificar mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/acetona = 95/5 a 75/25), se obtienen 0,6 g (29%) de un polvo amarillo.

MH^+ = 1.081,7; punto de fusión: 80,2°C

231

Etapa B : Diácido 3,3'-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis{oxi[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-8,1-diil]})benzoico

La disolución de 0,4 g (0,37 m.moles) del dímero obtenido en la Etapa A anterior en 0,92 ml de sosa (1 M) y 7,4 ml de dimetilsulfóxido, se calienta a 100 °C durante 5 minutos. Después de enfriar, se vierte en 200 ml de agua que contienen 0,13 g de hidrógenosulfato de potasio. El precipitado obtenido se filtra, se lava y se seca a 50°C en vacío. Se obtienen 0,36 g (92 %) de un polvo amarillo.

MH^+= 1.053,4

Etapa C

Se añaden 0,60 ml de sosa (1 M) a la disolución de 0,323 g (0,31 m.moles) del dímero obtenido en la etapa B anterior en 30 ml de metanol. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca en vacío a 50°C para proporcionar 0,33 g de un polvo amarillo (sal disódica, 5 moles de agua).

punto de fusión: 209,6°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 9,33 (2H, d), 8,44 (2H, s), 8,19 (2H, s), 8,13 (2H, d), 7,87 (2H, d), 7,82 (2H, d), 7,32 (2H, dd), 7,03 (2H, dd), 6,71 (4H, m), 5,79 (4H, s), 4,20-4,30 (4H, m), 3,90 (6H, s), 3,70-3,85 (4H, dd), 3,30-3,50 (16H, m)

Ejemplo 9:

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A a C del **Ejemplo 8**, se prepara el **Ejemplo 9** por dimerización de la (4-amino-3-metoxifenil)(8-hidroxi-1-piridin-4-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-il)metanona (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2006097625 para la preparación de 3-[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)-8-hidroxiimidazo[1,5-*a*]piridin-1-il]benzoato de metilo) con el derivado diyodado adecuado (Ejemplo R2).

Ejemplo 10: Clorhidrato de la [3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis(oxiimidazo[1,5-*a*]piridin-8,3-diil)]bis[(4-amino-3-metoxifenil)metanona]

Etapa A : [3,6,9,12,15-Pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis(oxiimidazo[1,5-a]piridin-8,3-diil)]bis[(4-amino-3-metoxifenil)metanona]

Siguiendo el proceso descrito en la Etapa A del **Ejemplo 8**, se prepara el **Ejemplo 10** a partir de (4-amino-3-metoxifenil)(8-hidroxiimidazo[1,5-*a*]piridin-3-il)metanona (descrita en la solicitud de patente WO2006097625) con el 1,17-diyodo-

3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano (Ejemplo R2). Después de purificar mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente diclorometano/acetona = 90/10 a 70/30), se obtienen 0,93 g (27%) de un polvo amarillo.

MH^+ = 813,5,

Etapa B

Se añaden 0,92 ml de éter etílico clorhídrico (1M) a la suspensión de 0,25 g (0,31 m.moles) del dímero obtenido en la Etapa anterior en 6 ml de metanol. Se concentra la mezcla a sequedad, se recoge el sólido en éter etílico, se filtra y se seca a 50°C en vacío para obtener 0,22 g de un polvo amarillo (diclorhidrato, 5 moles de agua).

punto de fusión: 209°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 9,23 (2H, d), 8,21 (2H, dd), 7,90 (2H, s), 7,74 (2H, s), 7,03 (2H, dd), 6,80 (2H, d), 6,71 (2H, d), 4,00-5,00 (4H, ancho s), 4,30-4,35 (4H, m), 3,80-3,90 (8H, m), 3,60-3,70 (4H, m), 3,45-3,60 (12H, m)

<u>Ejemplo 11</u>: Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-6,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Etapa A : 5-(Benciloxi)-2-(metoximetil)piridina

A la disolución de metilato de sodio preparada mediante la adición de 6,4 g (0,28 moles) de sodio a 150 ml de metanol, se añaden 50 g (0,21 moles) de la 5-benciloxi-2-clorometil-piridina (CAS 127590-90-3 ; D. I. Scopes, N. F. Norman, D. E. Bays, D. Belton, J. Brain et *al.*, *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 490-501) en disolución en 150 ml de metanol. Después de calentar a reflujo durante 3 horas bajo nitrógeno, la disolución se concentra a sequedad. El aceite obtenido se recoge en acetato de etilo. La disolución se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a sequedad. Se obtienen 46 g (94 %) de un aceite marrón.

MH^+= 230,1

Etapa B : 6-(Benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizina

A la suspensión de 22 g (0,25 moles) de bromuro de litio y 20 ml (0,25 moles) de cloroacetona en 250 ml de etanol a temperatura ambiente, se añaden, gota a gota, 22,5 g (0,098 moles) de 5-(benciloxi)-2-(metoximetil)piridina en disolución en 10 ml de etanol a temperatura ambiente. La mezcla se lleva a reflujo durante 17 horas y se concentra a sequedad. Se recoge con acetato de etilo y se extrae con agua. La fase

acuosa que contiene la piridina cuaternizada, se lava con acetato de etilo y se concentra a sequedad.

Se obtiene un aceite marrón que se pone en disolución en una mezcla de 400 ml de acetonitrilo y 13 ml de etanol. La disolución se lleva a reflujo antes de añadir, gota a gota, 41 ml (0,30 moles) de trietilamina. La mezcla se mantiene 2 horas 30 a reflujo. El medio de reacción es de color marrón oscuro homogéneo. Se concentra, se recoge con acetato de etilo y se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentra a sequedad. Se obtienen 12,8 g de un sólido marrón verde que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

MH^+= 268,1

Etapa C : 6-{[6-(Benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil}-2-fenil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

A la disolución de 12,8 g (47,9 m.moles) de 6-(benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizina en 160 ml de diclorometano se añaden 10 ml (71,8 m.moles) de trietilamina y 15 g (52,7 m.moles) de cloruro de 4-oxo-2-fenil-4*H*-3,1-benzoxazin-6-carbonilo en partes a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. El medio de reacción se agita durante 2 horas y se filtra. El sólido obtenido se lava con diclorometano, con éter diisopropílico y se seca. Se obtienen 17,8 g (83 %) de un polvo naranja.

MH^+ = 517,3; punto de fusión: 224,6°C (descomposición)

Etapa D : Ácido 2-Amino-5-[(6-benciloxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil] benzoico

A la suspensión de 2,0 g (3,87 m.moles) de 6-{[6-(benciloxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil}-2-fenil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona en 15 ml de *N*-metilo-2-pirrolidona a temperatura ambiente, se añade una disolución de 2,17 g (38,7 m.moles) de hidróxido de potasio en 6 ml de agua. La mezcla se lleva a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, el medio de reacción se vierte en una disolución acuosa de ácido clorhídrico (0,1 M). El precipitado formado se filtra, se lava abundantemente con agua, y con éter diisopropílico. Se obtienen 1,15 g (70%) de un polvo amarillo después de secar en vacío a 50°C.

MH^+ = 431,4; punto de fusión: 246 °C (descomposición)

234

Etapa E : 2-Amino-5-[(6-benciloxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

A la mezcla de 1,19 g (2,76 m.moles) del ácido carboxílico obtenido en la Etapa E anterior y de 0,5 g (3,59 m.moles) de carbonato de potasio en 7,0 ml de *N,N*-dimetilformamida, se añaden 0,34 ml (5,53 m.moles) de yoduro de metilo. La disolución se agita durante 4 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se vierte en una disolución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio saturada. El precipitado formado filtra y se lava abundantemente con agua y con éter diisopropílico para proporcionar 0,96 g (90 %) de un polvo amarillo después de secar.

MH^+ = 445,2; punto de fusión: 189°C (descomposición)

Etapa F : 2-Amino-5-[(6-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

La mezcla de 0,95 g (2,14 m.moles) de 2-amino-5-[(6-benciloxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo, 0,21 g (3,21 m.moles) de formiato de amonio y 0,19 g de paladio sobre carbón al 10% en 12 ml de *N,N*-dimetilformamida se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Se filtra y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se recoge con éter diisopropílico y se filtra para proporcionar 0,64 g (85%) de un polvo amarillo.

MH^+ = 355,3; punto de fusión: 216°C

Etapa G : 3,3'-{3,6,9,12,15,18-Hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-6,3-diil)carbonil]}bis(6-aminobenzoato de metilo)

A la disolución de 0,77 g (1,42 m.moles) de 2-amino-5-[(6-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 30 ml de tetrahidrofurano a –40°C, se añaden 5,68 ml (2,84 m.moles) de bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (0,5M en tolueno). Se forma un precipitado. Se deja que el medio de reacción alcance la temperatura ambiente y se añaden 20 ml de *N,N*-dimetilformamida y 0,64 g (1,41 mmoles) de 1,20-diyodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano (Ejemplo R1). La disolución se calienta a 60°C durante 24 horas. Se vierte el medio de reacción en una disolución de 0,9 g de hidrógenosulfato de potasio en 100 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El aceite marrón obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente tolueno/acetato de etilo = 100/0 a 0/100). Se obtienen 0,35 g (24 %) de un polvo amarillo.

235

MH^+ = 999,4; punto de fusión: 80°C

Etapa H

Se añaden 0,41 ml de sosa (1 M) a la suspensión de 0,20 g (0,21 m.moles) del dímero obtenido en la etapa F anterior en 0,5 ml de metanol. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentra la disolución a sequedad. El sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca en vacío a 50°C para proporcionar 0,14 g de un polvo amarillo (sal disódica, 7,4 moles de agua).

punto de fusión: 181°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250 MHz] : 8,89 (2H, s), 8,11 (2H, s), 7,49 (2H, d), 7,40-8,10 (4H, ancho s), 7,35 (2H, dd), 6,86 (2H, dd), 6,58 (2H, dd), 4,00-4,10 (4H, m), 3,81 (6H, s), 3,70-3,08 (4H, m), 3,20-3,65 (20H, m), 1,94 (6H, s)

Ejemplos 12 a 16

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas F a H del **Ejemplo 11**, se preparan los **Ejemplos 12 a 16** por dimerización de 2-amino-5-[(6-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (Etapa E del **Ejemplo 11**) con los derivados diyodados adecuados (Ejemplos R2 a R6).

Ejemplos 17 a 20

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas F a H del **Ejemplo 11**, se preparan los **Ejemplos 17** y **18** por dimerización de 2-amino-5-{[2-(4-hidroxifenil)-1-metoxiindolizin-3-il]carbonil}benzoato de metilo (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2003084956) y los **Ejemplos 19** y **20** por dimerización de 2-amino-5-{[2-(3-hidroxifenil)-1-metoxiindolizin-3-il]carbonil}benzoato de metilo (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2003084956) con los derivados diyodados adecuados (Ejemplos R6 y R5).

Ejemplo 21: Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas F y G del **Ejemplo 1**, se prepara el **Ejemplo 21** por dimerización de 2-amino-5-[(1-hidroxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) con 1,20-diyodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano (Ejemplo R1). Se obtiene la sal disódica (5,5 H_2O).

punto de fusión: 224°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 9,06 (2H, d), 8,14 (2H, s), 7,55 (2H, d), 7,50-8,00 (4H, ancho s), 7,35 (2H, dd), 6,97 (2H, dd), 6,73 (2H, dd), 6,58 (2H, d), 4,05-4,15 (4H, m), 3,65-3,70 (4H, m), 3,50-3,60 (20H, m), 1,97 (6H, s)

Ejemplos 22 : Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis[oxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Etapa A : 3,3'-{3,6,9,12,15-Pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis[oxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(6-aminobenzoato de metilo)

A la suspensión de 148 mg (3,39 m.moles) de hidruro de sodio (60% en dispersión en aceite) a temperatura ambiente en 14 ml de *N,N*-dimetilformamida bajo argón a 0°C, se añaden 1,10 g (3,39 m.moles) de 2-amino-5-[(1-hidroxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en partes. Al cabo de 5 minutos, se añaden 0,85 g (1,70 m.moles) de 1,17-diyodo-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano (Ejemplo R2) en disolución en 1 ml de N,N-dimetilformamida. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. El medio de reacción se vierte en una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y a continuación 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 mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente diclorometano/acetato de etilo = 70/30 a 40/60). Se obtienen 0,82 g (60 %) de un polvo amarillo.

MH+= 895,6

Etapa B : 3,3'-{3,6,9,12,15-Pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis[oxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Se añaden 1,33 ml de sosa (1 M) a la disolución de 0,50 g (0,56 m.moles) del dímero obtenido en la etapa A anterior en 4 ml de metanol y 2 ml de 1,4-dioxano. Se calienta la disolución a 80°C durante 4 horas. La disolución se concentra a sequedad. El resto obtenido se disuelve en agua. Se añaden 0,2 g de hidrógenosulfato de potasio. El precipitado amarillo formado se filtra y se seca para proporcionar 0,42 g (87%) de un polvo amarillo.

MH^+= 867,5

237

Etapa C

El producto se salifica mediante la adición de 0,85 ml de sosa (1 M) a la suspensión de 0,37 g (0,43 m.moles) del diácido carboxílico obtenido en la Etapa B anterior en 50 ml de metanol. La disolución se concentra a sequedad, el sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca en vacío a 50°C. Se obtienen 0,36 g (93%) de un polvo amarillo (sal disódica, 4 H2O).

punto de fusión: 165,4°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250 MHz] : 9,09 (2H, d), 8,16 (2H, s), 7,56 (2H, d), 7,37 (2H, dd), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,98 (2H, dd), 6,73 (2H, dd), 6,61 (2H, d), 4,05-4,15 (4H, m), 3,45-3,70 (20H, m), 2,00 (6H, s)

Ejemplos 23 a 29

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A a C del **Ejemplo 22**, se preparan los **Ejemplos 23** a **29** por dimerización de 2-amino-5-[(1-hidroxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) con los agentes alquilantes adecuados (Ejemplos R3 a R9).

Ejemplo 30: Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilenmetilenoxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Etapa A : 2-Amino-5-[(1-{[3-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)bencil]oxi}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

A la disolución de 0,80 g (2,47 m.moles) de 2-amino-5-[(1-hidroxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 12 ml de tetrahidrofurano, se añaden 5,43 ml (2,71 m.moles) de bis(trimetilsilil)amiduro de potasio a –20°C. Después de 15 minutos, se añaden 1,49 g (4,93 m.moles) de [3-(bromometil)fenoxi]acetato de *terc*-butilo (CAS 176673-59-9 descrito en la solicitud de patente WO2004014366) en disolución en 2 ml de tetrahidrofurano y se calienta la mezcla a 40°C durante 12 horas. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y a continuación con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Después de purificar mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente tolueno / acetato de etilo = 100/00 a 60/40), se obtienen 0,92 g (61%) de un aceite amarillo.

MH^+= 543,3

238

Etapa B : Ácido {3-[({3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-2-metilindolizin-1-il}oxi)metil]fenoxi}acético

La disolución de 0,87 g (1,60 m.moles) de 2-amino-5-[(1-{[3-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetoxi)bencil]oxi}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 3,0 ml de ácido trifluoroacético y 16 ml de diclorometano a temperatura ambiente se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se lava con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica con una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. 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. Se obtienen 0,69 g (88 %) de un sólido verde.

MH^+= 489,2

Etapa C : 3,3'-{Etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilenmetilenoxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(6-aminobenzoato de metilo)

A la disolución de 0,7 g (1,43 m.moles) de ácido {3-[({3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-2-metilindolizin-1-il}oxi)metil]fenoxi}acético en disolución en 5 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 0,4 ml (2,87 m.moles) de trietilamina y 0,67 g (1,50 m.moles) de BOP a 0°C bajo argón. Al cabo de 30 minutos, se añaden 50 µl (0,72 m.moles) de etano 1,2-diamina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. 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 sólido obtenido se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (N,N-dimetilformamida) y se obtienen 262 mg (36%) de un polvo amarillo.

MH^+ = 1.001,4

Etapa D : 3,3'-{Etano-1,2-diibis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilenmetilenoxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Se añaden 0,67 ml de sosa (1 M) a la disolución de 257 mg (0,26 m.moles) del dímero obtenido en la Etapa E anterior en 6 ml de 1-metil-2-pirolidinona. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 3 días. Se vierte el medio de reacción en 100 ml de agua que contienen 99 mg de hidrógenosulfato de potasio. El precipitado se

239

aísla por ultrafiltración y se seca. El resto se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (*N,N*-dimetilformamida). Se obtienen 193 mg (76%) de un polvo amarillo.

MH+= 973,7

Etapa E

El producto se salifica mediante la adición de 0,37 ml de una disolución molar de sosa a la suspensión de 185 mg (0,19 m.moles) del diácido carboxílico obtenido en la Etapa anterior en 20 ml de metanol. La disolución se concentra a sequedad, el sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca en vacío a 50°C. Se obtienen 113 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 3 H2O, 1 acetona).

punto de fusión: 295,7°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250 MHz] : 9,61 (2H, ancho s), 9,02 (2H, d), 8,16 (2H, d), 7,42 (4H, dd), 7,27 (2H, dd), 7,11 (2H, d), 7,02 (2H, s), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,89 (4H, ddd), 6,61-6,70 (4H, m), 4,99 (4H, s), 4,51 (4H, s), 3,25-3,35 (4H, m), 1,96 (6H, s)

Ejemplos 31 y 32

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas C a E del **Ejemplo 30**, se preparan los **Ejemplos 31** y **32** por dimerización del ácido ({3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-2-metilindolizin-1-il}oxi)acético (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) con las diaminas comerciales adecuadas.

Ejemplo 33: Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12-tetraoxatetradecano-1,14-diilbis[imino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Etapa A

A la suspensión de 0,15 g (3,78 m.moles) de hidruro de sodio (60% en dispersión en aceite) en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida a 0°C bajo argón, se añaden 1,60 g (3,78 m.moles) de 2-amino-5-({1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) en disolución en 13 ml de N,N-dimetilformamida. Al cabo de 10 minutos, se añaden 0,87 g (1,89 m.moles) de 1,14-diyodo-3,6,9,12-tetraoxatetradecano (Ejemplo R3) en 1 ml de N,N-dimetilformamida. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol = 100/0 a 98/2).

240

Se obtienen 1,15 g (58 %) de un polvo amarillo.

MH+ = 1.049,4; punto de fusión: 104°C

Etapa B : 3,3'-{3,6,9,12-Tetraoxatetradecano-1,14-diilbis[imino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(6-aminobenzoato de metilo)

La disolución de 1,06 g (1,01 m.moles) del dímero obtenido en la Etapa A anterior en 10 ml de diclorometano y 3 ml de ácido trifluoroacético. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución se vierte en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y 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 mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente acetato de etilo /metanol = 100/0 a 97/3). Se obtienen 0,67 g (78 %) de un polvo naranja.

MH+ = 849,3; punto de fusión: 66°C

Etapa C : 3,3'-{3,6,9,12-Tetraoxatetradecano-1,14-diilbis[imino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Se calienta a reflujo la disolución de 0,64 g (0,75 m.moles) del dímero obtenido en la Etapa B anterior en presencia de 1,51 ml de sosa (1 M) en 4 ml de 1,4-dioxano durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y se disuelve en agua. Después de añadir 226 mg de hidrógenosulfato de potasio, se obtiene un precipitado naranja que se filtra y se lava abundantemente con agua y se seca en vacío a 50°C para proporcionar 0,54 g (60%) de un polvo naranja.

Etapa D

El producto final se salifica en forma de sal disódica mediante la adición de 1,17 ml de sosa (1 M) a la suspensión de 0,48 g (0,59 m.moles) en 20 ml de metanol. La disolución se concentra a sequedad. El sólido se recoge en acetona, se filtra y se seca para proporcionar 0,46 g (61%) de un polvo rojo (sal disódica, 4 H_2O).

punto de fusión: 193 °C (descomposición)

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250 MHz] : 9,11 (2H, d), 8,14 (2H, d), 7,60 (2H, d), 7,36 (2H, dd), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,91 (2H, dd), 6,67 (2H, dd), 6,60 (2H, d), 3,90-4,10 (2H, ancho s), 3,50-3,60 (12H, m), 3,44 (4H, t), 3,05-3,15 (4H, m), 1,97 (6H, s)

Ejemplo 34: **Sal disódica de 3,3'-{octano-1,8-diilbis[oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)**

Etapa A : 5-[(1-{[3-(Acetiloxi)benzoil]amino}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-aminobenzoato de metilo

A 0,61 g (3,40 m.moles) de ácido 3-acetoxibenzoico en suspensión en 20 ml de *N,N*-dimetilformamida, se añaden 0,95 ml (6,80 m.moles) de trietilamina y 1,50 g (3,40 m.moles) de BOP® a temperatura ambiente. Al cabo de 15 minutos, se añade 1,0 g (3,09 m.moles) de 2-amino-5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida. El medio de reacción se agita durante 16 horas bajo argón, se diluye con acetato de etilo y se lava con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. 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 sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca. Se obtienen 0,86 g (57 %) de un polvo amarillo verde.

MH^+ = 486,3; punto de fusión: 210°C

Etapa B : 2-Amino-5-({1-[(3-hidroxibenzoil)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo

Se añaden 0,46 g (3,30 m.moles) de carbonato de potasio disueltos en 4 ml de agua a la suspensión de 0,80 g (1,65 m.moles) de 5-[(1-{[3-(acetiloxi)benzoil]amino}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-aminobenzoato de metilo en 16 ml de metanol. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se homogeneiza progresivamente. Se diluye con acetato de etilo y se acidifica con una disolución molar de ácido clorhídrico. Las dos fases se separan. 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 sólido obtenido se recoge en éter etílico, se filtra y se seca. Se obtienen 0,61 g (84 %) de un polvo amarillo verde.

MH^+ = 444,3; punto de fusión: 278°C

Etapa C : 3,3'-{Octano-1,8-diilbis[oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(6-aminobenzoato de metilo)

A la suspensión de 71 mg (1,63 m.moles) de hidruro de sodio (60% en dispersión en aceite) a temperatura ambiente en 15 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 0,72 g (1,63 m.moles) de 2-amino-5-({1-[(3-hidroxibenzoil)amino]-2-

metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo bajo argón. Al cabo de 15 minutos, se añaden 0,30 g (0,82 m.moles) de 1,8-diyodooctano. Se calienta la mezcla a 60°C durante 72 horas. El medio de reacción se acidifica con una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y a continuación 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 disuelve en la cantidad mínima posible de N,N-dimetilformamida y se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (N,N-dimetilformamida). Se obtienen 0,50 g (61 %) de un polvo amarillo.

MH+ = 983,4; punto de fusión: 213°C

Etapa D

Se añaden 0,38 ml de sosa (1 M) a la disolución de 185 mg (0,19 m.moles) del diácido carboxílico obtenido en la etapa anterior en 5 ml de metanol. La disolución se concentra a sequedad, el sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca. Se obtienen 152 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 5 H2O, 0,35 N,N-dimetilformamida).

punto de fusión: 263 °C (descomposición)

1H-RMN [(CD3)2SO, 250MHz] : 9,97 (2H, s), 9,12 (2H, d), 8,20 (2H, s), 7,63 (2H, d), 7,36-7,46 (8H, m), 7,30-8,00 (4H, ancho s), 7,15 (2H, dd), 7,05 (2H, dd), 6,81 (2H, dd), 6,62 (2H, d), 4,07 (4H, t), 1,96 (6H, s), 1,70-1,85 (4H, m), 1,35-1,55 (8H, m)

Ejemplos 35 a 41

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas E y F del **Ejemplo 34**, se preparan los **Ejemplos 35** a **41** por dimerización de 2-amino-5-({1-[(3-hidroxibenzoil)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo (Etapa D del **Ejemplo 34**) con los agentes alquilantes adecuados (Ejemplos R2 a R6, R10 y R11).

Ejemplo 42: Sal disódica de 3,3'-{(1,4-dioxobutano-1,4-diil)bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Etapa A : 3-{[(Piridin-2-ilmetil)amino]carbonil}fenil acetato

A 65,0 g (0,36 moles) de ácido 3-acetoxibenzoico en disolución en 600 ml de diclorometano, se añaden 93 ml (0,66 moles) de trietilamina y 160 g (0,36 moles) de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP) a temperatura ambiente bajo argón. Al cabo de 10 minutos, se añaden, gota a gota, 32,5 g (0,30

243

moles) de 2-(aminometil)piridina en disolución en 200 ml de diclorometano a 0°C. Se deja que vuelva el medio de reacción a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas.

El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se extrae con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. 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 purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano). Se obtienen 36,0 g (44%) de un jarabe marrón utilizado tal cual en la Etapa siguiente.

MH+= 271,1

Etapa B : 3-Hidroxi-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida

Se añaden 11,7 g (0,85 moles) de carbonato de potasio en disolución en 86 ml de agua a 11,5 g (0,43 moles) de 3-{[(piridin-2-ilmetil)amino]carbonil}fenil acetato (Etapa A) en disolución en 340 ml de metanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentra a sequedad. El resto se recoge en acetato de etilo y se neutraliza con 85 ml de una disolución molar de ácido clorhídrico. Las dos fases se separan. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se juntan y se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El sólido obtenido después de concentrar en vacío se lava con éter etílico y se filtra. Después de secar, se obtienen 6,3 g (65%) de un sólido blanco.

MH+= 229,1

Etapa C : [2-(3-{[(Piridin-2-ilmetil)amino]carbonil}fenoxi) etil]carbamato de *terc*-butilo

Se añaden 3,96 g (90,7 m.moles) de hidruro de sodio (55% dispersión en aceite) en partes a la disolución de 18,0 g (78,9 m.moles) de 3-hidroxi-*N*-(piridin-2-ilmetil)benzamida en 160 ml de *N*,*N*-dimetilformamida a 0 °C bajo argón. Después de 1 hora, se añaden 23,0 g (0,10 moles) de (2-bromoetil)carbamato de *terc*-butilo y se calienta la mezcla a 90 °C durante 16 horas. Se vierte el medio de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. 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 producto se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano / metanol =9/1). Se obtienen 19,0 g (65 %) de un aceite incoloro.

MH+= 372,2

244

Etapa D : [2-(3-{[(2-Metilindolizin-1-il)amino]carbonil}fenoxi) etil]carbamato de *terc*-butilo

La mezcla de 19,0 g (51,1 m.moles) de [2-(3-{[(piridin-2-ilmetil)amino]carbonil}fenoxi)etil]carbamato de *terc*-butilo, 7,1 g (76,7 m.moles) de cloroacetona y 8,9 g (102 m.moles) de bromuro de litio en 100 ml de acetonitrilo se calienta a reflujo durante 16 horas. Se vierte la mezcla en agua. Se lava la fase acuosa cuatro veces con acetato de etilo. Se concentra la fase acuosa para obtener un aceite verdoso.

Se calienta a reflujo la disolución de la piridina cuaternizada en 100 ml de acetonitrilo y se añaden 17,8 ml (0,13 moles) de trietilamina. Después de 3 horas de reflujo bajo argón, se concentra a sequedad. Se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. 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 aceite marrón obtenido se filtra en sílice H (tolueno) para proporcionar 8,95 g (43%) de un sólido blanco.

MH+ = 410,5; punto de fusión: 128°C

Etapa E : 5-({1-[(3-{2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]etoxi}benzoil) amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo

A la suspensión de 9,27 g (24,0 m.moles) de 5-(clorocarbonil)-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo en 180 ml de diclorometano, se añaden 4,43 ml (43,7 m.moles) de piridina y 8,95 g (21,9 m.moles) de [2-(3-{[(2-metilindolizin-1-il)amino]carbonil}fenoxi)etil]carbamato de *terc*-butilo. El medio de reacción se vuelve verdoso y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra a sequedad y se recoge el resto en éter diisopropílico y etanol. El sólido en suspensión se filtra, se lava con éter diisopropílico y se seca. Se obtienen 6,29 g (38 %) de un polvo amarillo.

MH+= 759,6

Etapa F : 5-[(1-{[3-(2-Aminoetoxi)benzoil]amino}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino] benzoato de bencilo

Se añaden 16 ml (0,20 moles) de ácido trifluoroacético a la suspensión de 6,28 g (8,28 m.moles) de 5-({1-[(3-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etoxi}benzoil)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo en 40 ml de diclorometano. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se vierte el medio de reacción en 1 L de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de

245

sodio. Se filtra el precipitado, se lava abundantemente con agua y con éter diisopropílico y se seca para obtener 4,5 g (82%) de un polvo amarillo.

MH+ = 659,5; punto de fusión: 219°C

Etapa G : 3,3'-{(1,4-Dioxobutano-1,4-diil)bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis{6-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo}

A 82 mg (0,70 m.moles) de ácido succinímico en disolución en 7 ml de *N,N*-dimetilformamida, se añaden 0,4 ml (2,94 m.moles) de trietilamina y 0,62 g (1,47 m.moles) de BOP®. Al cabo de 15 minutos, se añaden 0,92 g (1,40 m.moles) de 5-[(1-{[3-(2-aminoetoxi)benzoil]amino}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo, se filtra y se lava con acetato de etilo y se seca para proporcionar 0,43 g (44%) de un polvo naranja.

MH^+ = 1.399,7; punto de fusión: 281°C

Etapa H : 3,3'-{(1,4-Dioxobutano-1,4-diil)bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis{ácido 6-[(trifluoroacetil)amino]benzoico}

Se agita la mezcla de 0,42 g (0,30 m.moles) de 3,3'-{(1,4-dioxobutano-1,4-diil)bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis{6-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo} y de 0,11 g (1,82 m.moles) de formiato de amonio en presencia de 0,10 g de paladio sobre carbón (10%) en 3 ml de *N,N*-dimetilformamida durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla y se concentra a sequedad para obtener 370 mg (cuantitativo) de un sólido amarillo.

MH+= 1.219,5

Etapa I: 3,3'-{(1,4-Dioxobutano-1,4-diil)bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico}

Se añaden 1,17 ml de sosa (1 M) a la suspensión de 365 mg (0,30 m.moles) del dímero obtenido en la etapa B anterior en 10 ml de metanol. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio. Después de filtrar y de

secar el precipitado obtenido, se obtienen 270 mg (88%) de un polvo verde.

MH+= 1.027,7

Etapa J

El producto final se salifica en forma de sal de sodio mediante la adición de de 264 mg (0,26 m.moles) del diácido carboxílico obtenido anteriormente a una disolución que contiene 0,50 ml de sosa (1 M) en 5 ml de agua. La disolución se liofiliza. El liofilizado se recoge en acetona, se filtra y se seca para proporcionar 250 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 5 H_2O)

punto de fusión: 343 °C (descomposición)

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250 MHz] : 10,00 (2H, s), 9,13 (2H, d), 8,22 (4H, s), 7,65 (2H, s), 7,56-7,59 (4H, m), 7,37-7,47 (4H, m), 7,17 (2H, d), 7,06 (2H, dd), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,82 (2H, dd), 6,63 (2H, d), 4,05-4,15 (4H, m), 3,40-3,55 (4H, m), 2,39 (4H, s), 1,97 (6H, s)

Ejemplo 43: Sal disódica de 3,3'-{carbonil bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Etapa A : 3,3'-{Carbonilbis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis{6-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo}

A 0,92 g (1,40 m.moles) de 5-[(1-{[3-(2-aminoetoxi)benzoil]amino}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo (Etapa F del **Ejemplo 42**) en disolución en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida, se añaden 0,18 g (0,70 m.moles) de *N,N'*-disuccinimidilcarbonato. La disolución se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. El precipitado obtenido se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca para proporcionar 0,49 g (53%) de un polvo amarillo.

MH^+= 1.346,6

Etapa B : 3,3'-{Carbonil bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Se añaden 1,45 ml de sosa (1 M) a la disolución de 300 mg (0,22 m.moles) del dímero obtenido en la etapa A anterior en 1,5 ml de 1-metil-2-pirolidinona. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vierte el medio de reacción en 100 ml de agua que contienen 120 mg de hidrógenosulfato de potasio. El

247

precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca para proporcionar 155 mg (73%) de un polvo amarillo-naranja.

MH+ = 971,5

Etapa C

El producto final se salifica en forma de sal disódica. Se añaden en partes 250 mg (0,26 m.moles) del diácido carboxílico obtenido en la Etapa B anterior a una disolución que contiene 0,51 ml de sosa (1 M) en 26 ml de agua. La disolución se concentra a sequedad. El sólido se recoge en acetona, se filtra y se seca para proporcionar 220 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 4 H_2O)

punto de fusión: 354-359 °C (descomposición)

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 10,02 (2H, s), 9,14 (2H, d), 8,24 (2H, s), 7,64-7,67 (4H, m), 7,34-7,46 (6H, m), 7,17 (2H, d), 7,05 (2H, dd), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,82 (2H, dd), 6,55-6,70 (4H, m), 4,05-4,15 (4H, m), 3,35-3,40 (4H, m), 1,97 (6H, s)

Ejemplo 44: Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Etapa A : (3-{[(Piridin-2-ilmetil)amino]carbonil}fenoxi)acetato de terc-butilo

A la suspensión de 4,5 g (0,10 moles) de hidruro de sodio (55% dispersión en aceite) en 400 ml de *N,N* dimetilformamida a 0 °C bajo argón, se añaden 23,8 g (0,10 moles) de 3-hidroxi-*N*-(piridin-2-ilmetil)benzamida (Etapa B del **Ejemplo 42**) en partes seguido después de 10 minutos de 15,4 ml (0,10 moles) de 2-bromoacetato de *terc*-butilo. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se extrae con agua. 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 sólido blanco se recoge en éter diisopropílico, se filtra y se seca para proporcionar 26,3 g (74%) de un polvo beige.

MH^+= 343,2

Etapa B : (3-{[(2-Metilindolizin-1-il)amino]carbonil}fenoxi)acetato de terc-butilo

La mezcla de 26,0 g (75,9 m.moles) de (3-{[(piridin-2-ilmetil)amino]carbonil}fenoxi)acetato de *terc*-butilo, 6,65 ml (83,5 m.moles) de cloroacetona y 7,9 g (91,1 m.moles) de bromuro de litio en 100 ml de acetonitrilo se

calienta a reflujo durante 16 horas. Se deja que se enfríe a temperatura ambiente y se añaden 110 ml de agua y acetato de etilo. Se separan las dos fases. Se lava la fase acuosa dos veces con acetato de etilo.

Se añaden 26,2 g (0,19 moles) de carbonato de potasio a la fase acuosa. Se calienta la disolución a 90°C durante 3 horas bajo argón. Se extrae con acetato de etilo. 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. Se obtienen 7,0 g de un sólido beige utiilizado tal cual en la etapa de acilación.

MH+ = 381,5

Etapa C : 5-[(1-{[3-(2-terc-Butoxi-2-oxoetoxi)benzoil]amino}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo

A 13,0 g (34,2 m.moles) de 5-(clorocarbonil)-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) en suspensión en 60 ml de diclorometano, se añade, gota a gota, una disolución de 12,4 g (32,6 m.moles) de (3-{[(2-metilindolizin-1-il)amino]carbonil}fenoxi)acetato de *terc*-butilo y 2,77 ml de piridina en 100 ml de diclorometano bajo argón. El medio de reacción que se colorea inmediatamente de verde, se agita a temperatura ambiente durante 19 horas. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se vierte en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de decantar, 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 sólido obtenido se adsorbe en sílice y se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano / diéter etílico = 95/5). Se obtienen 9,0 g (38 %) de un polvo amarillo.

MH^+ = 730,5; punto de fusión: 200°C

Etapa D : Ácido (3-{[(3-{3-[(benciloxi)carbonil]-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil}-2-metilindolizin-1-il)amino]carbonil}fenoxi)acético

Se añaden 17 ml (0,22 moles) de ácido trifluoroacético a la suspensión de 7,95 g (10,9 m.moles) de 5-[(1-{[3-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetoxi)benzoil]amino}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo en 55 ml de diclorometano a temperatura ambiente. La mezcla se homogeneiza rápidamente. Se agita la disolución durante 3 horas y se concentra a sequedad. Se recoge el sólido obtenido con éter etílico, se filtra y se seca. Se obtienen 7,25 g (99 %) de un polvo naranja.

MH+ = 674,4; punto de fusión: 239,5°C

Etapa E : 3,3'-{Etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis{6-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo}

A 1,4 g (2,08 m.moles) de ácido (3-{[(3-{3-[(benciloxi)carbonil]-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil}-2-metilindolizin-1-il)amino]carbonil}fenoxi)acético en disolución en 8,5 ml de *N,N*-dimetilformamida, se añaden 0,3 ml (2,2 m.moles) de trietilamina y 0,96 g (2,18 m.moles) de BOP® a 0°C bajo argón. Al cabo de 15 minutos, se añaden 70 µl (1,04 m.moles) de etano 1,2-diamina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas; se espesa para proporcionar un gel (al cabo de 1 hora, se vuelven a añadir 4,5 ml de *N,N*-dimetilformamida). El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se forma un precipitado que se filtra y se lava con agua y con etanol y se seca. Se obtienen 0,72 g de un polvo amarillo.

MH^+= 1.371,6

Etapa F : 3,3'-{Etano-1,2-diibis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Se añaden 0,52 ml (1,04 m.moles) de sosa (2 M) a la disolución de 316 mg (0,23 m.moles) del dímero obtenido en la etapa E anterior en 4 ml de 1-metil-2-pirolidinona. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 3 días. El medio de reacción se vierte en acetona. El precipitado obtenido se filtra y se disuelve en 100 ml de agua a la que se añaden 140 mg de hidrógenosulfato de potasio. La mezcla se liofiliza. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (*N,N*-dimetilformamida). Se obtienen 153 mg de un polvo amarillo.

MH+= 999,6

Etapa G

Se añaden 0,30 ml de una disolución molar de sosa a la suspensión de 153 mg (0,15 m.moles) del diácido carboxílico obtenido en la etapa F anterior en 1,5 ml de metanol. La disolución se concentra a sequedad, el sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca. Se obtienen 155 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 5 H_2O).

punto de fusión: 349-354 °C (descomposición)

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250 MHz] : 10,02 (2H, s), 9,13 (2H, d), 8,26 (2H, t), 8,18

(2H, s), 7,67-7,69 (4H, m), 7,42-7,49 (4H, m), 7,37 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,06 (2H, dd), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,85 (2H, dd), 6,66 (2H, d), 4,59 (4H, s), 3,10-3,20 (4H, m), 1,97 (6H, s)

Ejemplos 45 a 47

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas E a G del **Ejemplo 44**, se preparan los **Ejemplos 45** a **47** por dimerización del ácido (3-{[(3-{3-[(benciloxi)carbonil]-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil}-2-metilindolizin-1-il)amino]carbonil}fenoxi)acético (Etapa D del **Ejemplo 44**) con las diaminas comerciales adecuadas.

Ejemplos 48 y 49:

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas E a G del **Ejemplo 44**, se preparan los **Ejemplos 48** y **49** por dimerización del ácido 3-(4-amino-3-metoxibenzoil)-1-[3-(metoxicarbonil)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-7-carboxílico (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2006097625) con las diaminas comerciales adecuadas.

Ejemplo 50:

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas E a G del **Ejemplo 44**, se prepara el **Ejemplo 50** por dimerización del ácido 3-[7-(etoxicarbonil)-3-{3-metoxi-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoico (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2006097625) con la diamina comercial adecuada.

Ejemplo 51: Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido benzoico)

Etapa A : 2-amino-5-[(1-{[3-(2-hidroxietoxi)benzoil]amino}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

Se añaden 0,043 g (0,99 m.moles) de hidruro de sodio (55% dispersión en aceite) en partes a la disolución de 0,4 g (0,90 m.moles) de 2-amino-5-({1-[(3-hidroxibenzoil)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo (Etapa B del **Ejemplo 35**) en 4,5 ml de *N*,*N*-dimetilformamida bajo argón a 0°C. Después de 30 minutos, se añaden 0,12 ml (1,08 m.moles) de 2-bromoetil acetato y se calienta la mezcla a 70 °C durante 1 hora.

Se vierte el medio de reacción en una disolución molar de ácido clorhídrico y se

extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 0,35 g (76 %) de un polvo amarillo (MH^+ = 530,1) que se pone en suspensión en 100 ml de *N,N*-dimetilformamida y 20 ml de metanol y al que se añaden 0,043 g (0,31 m.moles) de carbonato de potasio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 días y se concentra a sequedad. El resto obtenido se lava abundantemente con agua y se seca para proporcionar 0,30 g (95%) de un polvo amarillo.

MH^+= 488,2

Etapa B : 2-Amino-5-({2-metil-1-[(3-{2-[(metilsulfonil)oxi]etoxi}benzoil)amino]indolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo

A la disolución de 0,34 g (0,69 m.moles) de 2-amino-5-[(1-{[3-(2-hidroxietoxi)benzoil]amino}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo en 9 ml de piridina a –20 °C bajo nitrógeno, se añaden 59 µl (0,76 m.moles) de cloruro de mesilo. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a –20 °C y se vierte en 100 ml de agua. El precipitado obtenido se filtra, se lava abundantemente con agua y se seca en vacío para proporcionar 268 mg (70%) de un polvo amarillo.

punto de fusión: 171 °C, MH+ = 566,1

Etapa C : 3,3'-{etano-1,2-diilbis[oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(6-aminobenzoato de metilo)

A la disolución de 0,21 g (0,48 m.moles) de 2-amino-5-({1-[(3-hidroxibenzoil)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo (Etapa B del **Ejemplo 35**) en 15 ml de *N,N*-dimetilformamida a 0 °C bajo argón, se añaden 0,021 g (0,48 m.moles) de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite). El medio de reacción se vuelve rojo. Al cabo de 15 minutos, se añaden 0,25 mg (0,44 m.moles) del compuesto obtenido en la Etapa B anterior en disolución en 3 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se calienta la mezcla a 60°C durante 12 horas. Se deja que el medio de reacción vuelva a la temperatura ambiente y se vierte en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio. El precipitado obtenido se filtra, se lava abundantemente con agua, se seca en vacío y el resto obtenido se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (*N,N*-dimetilformamida). Se obtienen 220 mg (54%) de un polvo amarillo.

punto de fusión: 278 °C (descomposición), MH^+ = 913,6

Etapa D

A 0,21 g (0,24 m.moles) del dímero obtenido en la Etapa E anterior en 5 ml de 1-metil-2-pirolidinona, se añaden 0,24 ml de sosa (2 M) y se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. El medio de reacción se vierte en 150 ml de acetona. El precipitado amarillo se filtra y se seca para proporcionar 73 mg (30 %) de un polvo amarillo (sal disódica, 6,35 H2O).

punto de fusión: 286°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250 MHz] : 9,97 (2H, s), 9,12 (2H, d), 8,21 (2H, s), 7,65-7,75 (2H, m), 7,35-7,51 (8H, m), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 7,25 (2H, dd), 7,07 (2H, dd), 6,82 (2H, dd), 6,63 (2H, d), 4,49 (4H, s), 1,98 (6H, s)

Ejemplo 52: Sal disódica de 3,3'-[octano-1,8-diilbis(oxi-3,1-fenilencarboniliminoimidazo[1,5-*a*]piridin-1,3-diilcarbonil)]bis(ácido 6-aminobenzoico)

Etapa A : 2-amino-5-({1-[(difenilmetilen)amino]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)benzoato de metilo

A la disolución de 2,20 g (5,88 m.moles) de 2-amino-5-[(1-bromoimidazo[1,5-*a*]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2006097625) en 35 ml de *N*,*N*-dimetilformamida anhidra bajo argón, se añaden 3,83 g (11,75 m.moles) de carbonato de cesio, 0,73 g (1,18 m.moles) de (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaptilo [Binap], 4,93 ml (29,4 m.moles) de benzofenoneimina y 0,54 mg (0,59 m.moles) de tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0) [$Pd_2(dba)_3$] y la mezcla se calienta a 110°C durante 3 horas. Se filtra el medio de reacción y se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad para obtener un sólido rojo. Después de purificar mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente tolueno / acetato de etilo / trietilamina = 98/1/1 a 90/9/1), se obtienen 1,18 g (42%) de un polvo rojo-naranja.

MH^+= 475,3

Etapa B : Clorhidrato de 2-amino-5-[(1-aminoimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

A la disolución de 1,92 g (4,05 m.moles) de la imina obtenida en la Etapa A anterior en una mezcla de 40 ml de diclorometano y 8 ml de metanol, se añaden 8 ml de éter etílico clorhídrico (1 M). El medio naranja limpio se vuelve rojo oscuro y se forma un precipitado. Después de 1 hora a temperatura ambiente, el precipitado se

filtra, se lava con diclorometano y se seca en vacío a 50°C para proporcionar 1,18 g (84%) de clorhidrato en forma de un polvo ocre.

MH+= 311,2

Etapa C : 3,3'-[Octano-1,8-diilbis(oxi-3,1-fenilencarboniliminoimidazo[1,5-a]piridin-1,3-diilcarbonil)]bis(6-aminobenzoato de metilo)

A la disolución de 0,20 g (0,48 m.moles) del diácido 3,3'-[octano-1,8-diilbis(oxi)]benzoico (Ejemplo R**12**) en 2,5 ml de *N*-metilpirrolidinona, se añaden sucesivamente 0,35 ml (2,5 m.moles) de trietilamina, 0,63 g (1,2 m.moles) de PyBOP y 0,50 g (1,44 m.moles) de clorhidrato de 2-amino-5-[(1-aminoimidazo[1,5-*a*]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo bajo corriente de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, se añaden 0,13 g (0,24 m.moles) de PyBOP. Después de 24 horas, el medio de reacción se vierte en ácido clorhídrico (1 M). El precipitado marrón formado se lava con agua y se seca en vacío a 50°C. El producto bruto se disuelve en la cantidad mínima posible de *N*,*N*-dimetilformamida y se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (*N*,*N*-dimetilformamida). Se obtienen 0,34 g (71%) en forma de polvo marrón.

MH+ = 1.001,8; punto de fusión: 187-207°C

Etapa D : 3,3'-[Octano-1,8-diilbis(oxi-3,1-fenilencarboniliminoimidazo[1,5-a]piridin-1,3-diilcarbonil)]bis(ácido-6-aminobenzoico)

Se añaden 0,53 ml de sosa (1 M) a la disolución de 0,24 g (0,24 m.moles) del dímero obtenido en la etapa C anterior en 1,5 ml de 1-metil-2-pirolidinona. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción no ha finalizado y se añaden 0,24 ml de sosa (1 M) y al cabo de 24 horas, se vierte el medio de reacción en una disolución de ácido clorhídrico (0,1 M). El precipitado amarillo formado se filtra y se seca y se purifica mediante cromatografía HPLC en gel Kromasyl C18 10µ [gradiente de eluyente A (80% agua / 20% disolución acuosa de acetato de amonio 0,1 M) / eluyente B (80% acetonitrilo / 20% disolución acuosa de acetato de amonio 0,1 M) = 65/35 a 35/65]. Se obtienen 40 mg (18%) de un polvo amarillo.

MH+= 943,4

Etapa E

A la suspensión de 34 mg (0,04 m.moles) del diácido carboxílico obtenido en la Etapa D anterior en 7 ml de metanol, se añaden 0,07 ml de sosa (1 M). Se concentra la disolución y se recoge el sólido obtenido con acetona. Se filtra la parte insoluble y

254

se seca en vacío a 50°C para obtener 33 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 4,95 moles de agua).

punto de fusión: 249°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 10,84 (2H, s), 9,66 (2H, d), 8,82 (2H, s), 8,28 (2H, d), 7,63 (2H, d), 7,66-7,74 (4H, m), 7,43 (2H, dd), 7,11-7,22 (6H, m), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,55 (2H, d), 4,07 (4H, t), 1,70-1,85 (4H, m), 1,30-1,50 (8H, m)

Ejemplo 53: Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarboniliminoimidazo[1,5-*a*]piridin-1,3-diilcarbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas C a E del **Ejemplo 52**, se preparan los **Ejemplos 53** por dimerización de 2-amino-5-[(1-amino-imidazo[1,5-*a*]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la Etapa B del **Ejemplo 53**) con el diácido 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}benzoico (Ejemplo R13).

MH+ = 973,2 ; punto de fusión: 281-286°C

Ejemplo 54: Sal de L-Lisina de 1,1'-[octano-1,8-diilbis(oxi-3,1-fenilencarbonilimino)]bis[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[ácido 1,5-*a*]piridin-7-carboxílico]

Etapa A : 1,1'-[octano-1,8-diilbis(oxi-3,1-fenilencarbonilimino)]bis(3-{3-metoxi-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil}imidazo[1,5-*a*]piridin-7-carboxilato) de etilo

A la suspensión de 1,0 g (2,59 m.moles) del diácido 3,3'-[octano-1,8-diilbis(oxi)]benzoico (Ejemplo R12) en suspensión en 26 ml de diclorometano, se añaden 1,24 ml (15,5 m.moles) de piridina. El medio de reacción se vuelve homogéneo. Se añaden 0,66 ml (7,77 m.moles) de fluoruro de cianógeno. La reacción es exotérmica y se observa la formación de un precipitado blanco. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte en una disolución acuosa saturada de bicarbonato 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 a sequedad. El aceite incoloro obtenido cristaliza para proporcionar 0,88 g (83%) de un sólido blanco.

A la disolución de 0,6 g (1,33 m.moles) de 1-amino-3-{3-metoxi-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil}imidazo[1,5-*a*]piridin-7-carboxilato de etilo (obtenido

255

adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2006097625) en 14 ml de *N,N*-dimetilformamida, se añaden 0,43 ml (5,32 m.moles) de piridina y se enfría la disolución a 0°C antes de añadir 0,42 ml (4,0 m.moles) de trimetilclorosilano. Se agita 30 minutos y se añaden 0,25 g (0,67 m.moles) del difluoruro de ácido descrito anteriormente. Se agita 5 días a 50°C. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa saturada de sulfato de potasio. El precipitado rojo obtenido se filtra y se seca en vacío y se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (*N,N*-dimetilformamida). Se obtienen 0,42 g (49 %) de un polvo rojo.

A la disolución de 0,40 g (0,32 m.moles) del compuesto obtenido en la Etapa A anterior en 1 ml de agua y 1 ml de metanol, se añaden 0,26 g (1,91 m.moles) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 días y se vierte en una disolución acuosa de sulfato de potasio. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca en vacío a 50°C. El producto se purifica mediante cromatografía FPLC en gel C8 Kromasyl 10µ [gradiente metanol / disolución acuosa de acetato de amonio 0,02 M / acetonitrilo = 5/95/0 a 45/5/50]. Se obtiene una cera amarilla que se disuelve en la cantidad mínima posible de *N,N*-dimetilformamida y se vierte esta disolución en 200 ml de agua. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca en vacío a 50°C para proporcionar 7 mg de un polvo rojo.

MH^+= 1.003,2

Etapa C

A la suspensión de 0,01 g (0,01 m.moles) del compuesto obtenido en la Etapa C anterior en 1 ml de agua, se añaden 0,003 g (0,02 m.moles) de L-Lisina. La disolución se concentra a sequedad, el sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca en vacío para proporcionar un polvo naranja.

MH^+ = 1.003,2 con RT = 15,34 min (método A)

<u>Ejemplo 55:</u> Clorhidrato de 4,4'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}bis{N-[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)-2-metilindolizin-1-il]benzamida}

Etapa A : 4,4'-{Etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}bis{N-[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)-2-metilindolizin-1-il]benzamida}

A la suspensión de 0,17 g (0,40 m.moles) del diácido 4,4'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}benzoico (Ejemplo **R14)** en 4 ml de *N,N*-dimetilformamida, se añaden sucesivamente 0,12 ml (0,85 m.moles) de trietilamina y 0,38 g (0,85 m.moles)

de BOP®. Al cabo de 20 minutos, se añaden 0,24 g (0,81 m.moles) de (4-amino-3-metoxifenil)(1-amino-2-metilindolizin-3-il)metanona (descrita en la solicitud de patente WO2003084956) en partes. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y se añaden 0,38 g (0,85 m.moles) de BOP®. Después de 5 horas, el medio de reacción se vierte en agua 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 a sequedad. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (*N,N*-dimetilformamida). Se obtienen 41 mg (43%) de un polvo marrón.

MH^+= 971,3

Etapa B

Se añaden 0,10 ml de éter etílico clorhídrico (1M) a la suspensión de 40 mg (0,04 m.moles) del dímero obtenido en la Etapa anterior. La disolución se concentra a sequedad y el sólido obtenido se recoge en acetona. La parte insoluble se filtra y se seca en vacío a 50°C para proporcionar 40 mg de un polvo marrón.

punto de fusión: 223°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 9,83 (2H, s), 9,30 (2H, d), 8,20-8,40 (2H, m), 8,04 (4H, d), 6,85-7,41 (16H, m), 5,00-6,00 (6H, ancho s), 4,60 (4H, s), 3,87 (6H, s), 3,25-3,35 (4H, m), 1,89 (6H, s)

Ejemplos 56 a 63:

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A y B del **Ejemplo 55**, se preparan los **Ejemplos 56** a **63** por dimerización de (4-amino-3-metoxifenil)(1-amino-2-metilindolizin-3-il)metanona (descrita en la solicitud de patente WO2003084956) con el diácido carboxílico adecuado (Ejemplos R14 a R22).

Ejemplo 64: Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-4,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Etapa A : 3,3'-{Etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-4,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis{6-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo}

A 0,40 g (0,96 m.moles) del diácido 4,4'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}benzoico (Ejemplo **R14)** en disolución en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida,

se añaden 0,55 ml (4,0 m.moles) de trietilamina y 0,93 g (2,1 m.moles) de BOP®. Al cabo de 15 minutos, se añaden 0,95 g (1,92 m.moles) de 5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo (descrito en la Patente WO2003084956). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 7 horas. El gel obtenido se diluye con *N,N*-dimetilformamida, la parte insoluble se filtra, se lava con *N,N*-dimetilformamida y con acetato de etilo y se seca en vacío para proporcionar 570 mg de un sólido amarillo-naranja.

MH^+ = 1.371,6 (-1 uma)

Etapa B : 3,3'-{Etano-1,2-diibis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-4,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Se añaden 1,46 ml de sosa (1 M) a la disolución de 0,57 g (0,42 m.moles) del dímero obtenido en la etapa A anterior en 8 ml de 1-metil-2-pirolidinona. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 3 días. Se vierte el medio de reacción en 200 ml de agua que contienen 400 mg de hidrógenosulfato de potasio. Se filtra la parte insoluble y se seca antes de purificarla mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (*N,N*-dimetilformamida). Se obtienen 153 mg de un polvo amarillo.

MH^+ = 999,6.

Etapa C

El producto se salifica mediante la adición de 0,35 ml de sosa (1 M) a la suspensión de 0,18 g (0,15 m.moles) del diácido carboxílico obtenido en la etapa B anterior en 2 ml de metanol. La disolución se concentra a sequedad, el sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca. Se obtienen 162 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 5 H_2O).

punto de fusión: 290-297 °C (descomposición)

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 9,87 (2H, s), 9,12 (2H, d), 8,37 (2H, ancho t), 8,21 (2H, s), 8,06 (4H, d), 7,50-8,00 (4H, ancho s), 7,38-7,44 (4H, m), 7,00-7,12 (6H, m), 6,83 (2H, dd), 6,63 (2H, d), 4,60 (4H, s), 3,25-3,40 (4H, m), 1,96 (6H, s)

Ejemplos 65 a 70

Procediendo según los procesos descritos en las Etapas A a C del **Ejemplo 64**, se preparan los **Ejemplos 65** a **70** por dimerización de 2-amino-5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente

WO2003084956) con los diácidos carboxílicos adecuados (Ejemplos **R23 a R28**).

Ejemplo 71:

Procediendo según los procesos descritos en las Etapas A a C del **Ejemplo 64**, se prepara el **Ejemplo 71** por dimerización de 3-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2003084956) con el diácido 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}benzoico (Ejemplo R13).

punto de fusión :330-339°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 10,10 (2H, s), 9,61 (2H, d), 8,41 (2H, ancho s), 8,00-8,10 (4H, m), 7,62-7,70 (4H, m), 7,57 (2H, d), 7,38-7,48 (6H, m), 7,23 (2H, dd), 7,15 (2H, dd), 7,00 (2H, dd), 4,56 (4H, s), 3,26 (4H, m), 1,71 (6H, s)

Ejemplos 72: **Sal disódica de 3,3'-{1,3-fenilenbis[sulfoniliminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)**

A temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 1,35 ml (9,6 m.moles) de trietilamina a una suspensión de 0,30 g (0,77 m.moles) de hidrógenosulfato del ácido 2-amino-5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico en 4 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción es heterogéneo. Se enfría a 0°C y se añaden 0,52 ml (4,1 m.moles) de cloruro de trimetilsililo lentamente. El medio de reacción pasa de color naranja a color verde y permanece heterogéneo.

En paralelo, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, se vuelven a añadir 0,20 ml (1,38 m.moles) de trietilamina y 0,40 g (0,76 mmoles) de PyBOP a una suspensión de 0,20 g (0,34 m.moles) del diácido 3,3'-[1,3-fenilenbis(sulfoniliminoetano-2,1-diiloxi)]benzoico en 2,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. El medio de reacción se agita durante 40 minutos y se añade a través de una cánula a la suspensión de la amina sililada. Después de 20 horas de agitación, la mezcla de reacción se vierte en 30 ml de agua y 0,54 ml de ácido sulfúrico concentrado. El precipitado obtenido se filtra, y se lava con agua hasta pH neutro. El producto se purifica mediante cromatografía FPLC en gel C8 Kromasyl 10µ [gradiente metanol / disolución acuosa de acetato de amonio 0,02 M / acetonitrilo = 5/95/0 a 45/5/50]. Se obtienen 140 mg de una cera amarilla que se disuelve en la cantidad mínima posible de *N,N*-dimetilformamida y se vierte esta disolución en 200 ml de agua. El precipitado

obtenido se filtra, se lava con agua y se seca en vacío a 50°C para proporcionar un polvo amarillo.

El diácido carboxílico obtenido se salifica mediante la adición de 2 equivalentes de una disolución molar de sosa y después de concentrar y secar el polvo en vacío a 50°C, se obtiene un polvo amarillo (sal disódica, 8 moles de agua).

punto de fusión: 308°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 10,02 (2H, ancho s), 9,10 (2H, d), 8,15-8,19 (4H, m), 7,85 (2H, d), 7,55-7,65 (6H, m), 7,35-7,42 (6H, m), 6,95-7,05 (4H, m), 6,78 (2H, dd), 6,60 (2H, d), 3,98 (4H, ancho t), 3,13 (4H, ancho t), 1,94 (6H, s) (los protones de los -NH_2 proporcionan una señal ancha 6,0-9,0 ppm)

Ejemplos 73 a 104

Procediendo según el protocolo descrito en el **Ejemplo 72**, se preparan los **Ejemplos 73** a **104** por dimerización del ácido 2-amino-5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2003084956) con el diácido carboxílico adecuado (Ejemplos **R31** a **R 37, R18** y **R38** a **R61** respectivamente).

Ejemplo 105:

Etapa A : 5-{[1-({3-[2-(glicilamino)etoxi]benzoil}amino)-2-metilindolizin-3-il]carbonil}-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo

Siguiendo el proceso descrito en la Etapa G del **Ejemplo 42**, se realiza el acoplamiento de 5-[(1-{[3-(2-aminoetoxi)benzoil]amino}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo (descrito en la Etapa F, **Ejemplo 42**) con *N*-*terc*-butoxicarbonilglicina. El compuesto obtenido se desprotege con ácido trifluoroacético para proporcionar la amina según el proceso descrito en la Etapa F del **Ejemplo 42**.

MH^+ = 716,1

Etapa B : 5-{[1-({3-[2-({[({3-[(3-{3-[(benciloxi)carbonil]-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil}-2-metilindolizin-1-il)carbamoil]fenoxi}acetil)amino]acetil}amino)etoxi]benzoil}amino)-2-

260

metilindolizin-3-il]carbonil}-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo

Siguiendo el proceso descrito en la Etapa G del **Ejemplo 42**, se realiza el acoplamiento de la amina obtenida en la Etapa A anterior con el ácido (3-{[(3-{3-[(benciloxi)carbonil]-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil}-2-metilindolizin-1-il)amino]carbonil}fenoxi)acético (descrito en la Etapa D del **Ejemplo 44**).

MH^+= 1.371,3

Etapa C

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas B y C del **Ejemplo 8**, se realiza la desprotección del compuesto obtenido en la Etapa A anterior y la salificación del diácido carboxílico con sosa (sal disódica, 6,2 moles de agua).

punto de fusión: 313-318°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 9,99 (2H, d), 9,15 (2H, d), 8,40 (1H, t), 8,24 (1H, t), 8,15 (2H, d), 7,61-7,69 (4H, m), 7,36-7,49 (6H, m), 7,21 (1H, d), 7,14 (1H, d), 7,07 (2H, dd), 6,83 (2H, dd), 6,69 (2H, d), 4,65 (2H, s), 4,08 (2H, t), 3,81 (2H, d), 3,48 (2H, m), 1,95 (6H, s) (los protones de los -NH_2 proporcionan una señal ancha 6,0-9,0 ppm)

<u>Ejemplo 106</u>: Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Etapa A : 3,3'-{Etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(6-aminobenzoato de metilo)

A la disolución de 0,70 g (1,81 m.moles) de 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO20055028476) y 0,51 g (0,92 m.moles) de 2,2'-[etano-1,2-diilbis(oxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilen)]bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (Ejemplo **R65**) en 26 ml de dimetoxietano desgaseado, se añaden 5,42 ml de una disolución de fosfato de potasio (1 M) y 132 mg (0,18 m.moles) de $PdCl_2$(dppf). Se calienta la mezcla a 100°C durante 24 horas y se añaden 66 mg de $PdCl_2$(dppf) al cabo de 6 horas. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se filtra. El filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente éter diisopropílico / metanol = 100/0 a 90/10). Se obtienen 437 mg (53 %) de un sólido amarillo.

MH^+ = 915,3; punto de fusión: 186°C

Etapa B : 3,3'-{Etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Se calienta a reflujo la disolución de 0,42 g (0,46 m.moles) del dímero obtenido en la Etapa A anterior en presencia de 1,38 ml de sosa (1 M) en 5 ml de metanol y 5 ml de 1,4-dioxano durante 5 horas. La mezcla de reacción es heterogénea y se diluye con metanol y agua hasta la obtención de una disolución que se vierte en 150 ml de agua que contienen 182 mg de hidrógenosulfato de potasio. El precipitado obtenido se filtra, se lava abundantemente con agua y se seca en vacío a 50°C para proporcionar 0,36 g (88 %) de un polvo marrón naranja.

MH+ = 887,2

Etapa C

Se añaden 0,59 ml de sosa (1 M) a la suspensión de 0,27 g (0,30 m.moles) del diácido carboxílico obtenido en la Etapa B anterior en 50 ml de metanol. La disolución se concentra a sequedad. El sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca en vacío a 50°C para proporcionar un polvo amarillo 0,25 g (88 %) de un polvo amarillo (sal disódica, 4 moles de agua).

punto de fusión: 257°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250 MHz] : 9,02 (2H, d), 8,22 (2H, s), 7,43 (4H, d), 7,33 (4H, d), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,97-7,09 (6H, m), 6,78 (2H, dd), 6,60 (2H, d), 4,17 (4H, t), 3,81 (4H, t), 3,68 (4H, s), 2,03 (6H, s)

Ejemplos 107 a 109

Procediendo según los procesos descritos en las Etapas A a C del **Ejemplo 106**, se preparan los **Ejemplos 107** a **109** por dimerización de 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO20055028476) con los diésteres o diácidos borónicos adecuados (Ejemplos **R66 a R68**).

Ejemplo 109: Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

Etapa A : 2-Amino-5-({1-[3-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)fenil]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo

La mezcla de 2,78 g (7,18 m.moles) de 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2005028476), de 3,6 g (10,8 m.moles) de [3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]acetato de

terc-butilo (CAS 769968-18-5 ; descrito en la solicitud de patente WO2004084813.), 0,73 g (1,0 m.mol) de $PdCl_2$(dppf) en 22 ml de una disolución molar de fosfato de potasio y 100 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta a 100°C bajo argón. Al cabo de 2 horas y 4 horas, se añaden 100 mg de $PdCl_2$(dppf) adicionales. Al cabo de 6 horas a 100°C bajo argón, se deja que el medio de reacción alcance la temperatura ambiente y se filtra. La disolución orgánica se lava con agua, con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente diclorometano / éter diisopropílico = 100/0 a 0/100) para proporcionar 2,84 g (77%) de un polvo amarillo.

MH^+ = 515,2; punto de fusión: 81°C

Etapa B : Ácido (3-{3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-2-metilindolizin-1-il}fenoxi)acético

La disolución de 3,68 g (6,65 m.moles) de 2-amino-5-({1-[3-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetoxi)fenil]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo en 11 ml de ácido trifluoroacético y 35 ml de diclorometano a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vierte el medio de reacción en agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se concentra parcialmente, el precipitado amarillo formado se filtra, se lava con éter diisopropílico y se seca para proporcionar 2,75 g (92%) de un polvo amarillo.

MH^+ = 459,2; punto de fusión: 160°C

Etapa C : 3,3'-{Etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(6-aminobenzoato de metilo)

A 0,9 g (1,96 m.moles) de ácido 2-amino-5-({1-[3-(carboximetoxi)fenil]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoico, se añaden 0,55 ml (3,93 m.moles) de trietilamina y 1,12 g (2,16 m.moles) de PyBOP a 0°C bajo argón en 7 ml de *N*,*N*-dimetilformamida. Al cabo de 10 minutos, se añaden 66 µl (0,98 m.moles) de etano 1,2-diamina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 22 horas, se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. 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 sólido obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano / metanol = 97/3) para proporcionar 0,68 g (73%) de un polvo amarillo.

MH+ = 941,8; punto de fusión: 165°C

263

Etapa D : 3,3'-{Etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

La disolución de 0,61 g (0,65 m.moles) del dímero obtenido en la Etapa E anterior y de 1,6 ml de sosa (1 M) en 11 ml de dimetilsulfóxido se calienta a 100°C durante 10 minutos y se vierte en 500 ml de una disolución acuosa que contiene 0,22 g de hidrógenosulfato de potasio. Se extrae con acetato de etilo. 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 se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (*N,N*-dimetilformamida). Se obtienen 424 mg (72%) de un polvo amarillo.

MH+ = 913,7

Etapa E

Se añaden 0,91 ml de sosa (1 M) a la suspensión de 424 mg (0,46 m.moles) del diácido carboxílico obtenido en la etapa D anterior en 40 ml de metanol. La disolución se concentra a sequedad, el sólido obtenido se recoge en acetona, se filtra y se seca en vacío a 50°C. Se obtienen 405 mg de un polvo amarillo (sal disódica, 4 H_2O).

punto de fusión: 237°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250 MHz] : 9,00 (2H, d), 8,50 (2H, ancho t), 8,23 (2H, s), 7,36-7,54 (6H, m), 6,92-7,08 (8H, m), 7,00-8,00 (4H, ancho s), 6,80 (2H, dd), 6,62 (2H, d), 4,55 (4H, s), 3,25-3,35 (4H, m), 2,06 (6H, s)

Ejemplo 111

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas C a E del **Ejemplo 110**, se prepara el **Ejemplo 111** por dimerización del ácido (3-{3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-2-metilindolizin-1-il}fenoxi)acético (Etapa B del **Ejemplo 110)** con hexano-1,6-diamina.

Ejemplos 112 y 113

Etapa A : Ácido (4-{3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-2-metilindolizin-1-il}fenoxi)acético

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A y B del **Ejemplo 110**, se prepara el ácido (4-{3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-2-metilindolizin-1-il}fenoxi)acético a partir de [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]acetato

de *terc*-butilo (CAS 769968-17-4 ; descrito en la solicitud de patente WO2004084813) y de 2-amino-5-[(1-bromo-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2005028476).

MH^+ = 459,1; punto de fusión: 239°C

Etapa B

Se obtienen los **Ejemplos 112** y **113** siguiendo los procesos descritos en las Etapas C a E del **Ejemplo 110** por dimerización del ácido (4-{3-[4-amino-3-(metoxicarbonil)benzoil]-2-metilindolizin-1-il}fenoxi)acético con etano 1,2-diamina y hexano-1,6-diamina respectivamente.

Ejemplos 114 a 116

Adaptando los procedimientos descritos en las Etapas A y B del **Ejemplo 64,** a continuación la etapa C del **Ejemplo 54**, se preparan los **Ejemplos 114** a **116** por dimerización del 2-amino-5-{[6-(2-aminoetoxi)-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il]carbonil}benzoato de metilo (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO20055028476) con diácidos carboxílicos adecuados (Ejemplos **R62 a R64**).

Preparación de heterodímeros agonistas de los FGFR

Ejemplo 117: Sal disódica del diácido 2-amino-5-[(1-{[3-(2-{[2-({[3-({[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-il]amino}carbonil)fenoxi] acetil}amino)etil]amino}-2-oxoetoxi)benzoil]amino}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico

Etapa A : Ácido 3-{2-[(2-{[(3-{[(3-{3-[(benciloxi)carbonil]-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil}-2-metilindolizin-1-il)amino] carbonil}fenoxi)acetil]amino}etil)amino]-2-oxoetoxi}benzoico

A 1,1 g (2,62 m.moles) del diácido 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}benzoico (Ejemplo **R13**) en suspensión en 26 ml de diclorometano, se añaden sucesivamente 0,73 ml (5,23 m.moles) de trietilamina, 0,34 g (0,65 m.moles) de PyBOP y después de 15 minutos 0,32 g (0,65 m.moles) de bencil 5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de bencilo (descrito en la solicitud de patente WO03084956). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y se vierte en una disolución de bicarbonato saturada. El

precipitado obtenido se filtra y se disuelve en agua. La disolución acuosa se acidifica y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Después de purificar el sólido obtenido mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (N,N-dimetilformamida), se obtienen 240 mg (41%) de un polvo amarillo.

MH^+ = 894,5; punto de fusión: 196,6°C

Etapa B : 2-Amino-5-({1-[(3-{2-[(2-{[(3-{[(3-{3-[(benciloxi)carbonil]-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil}-2-metilindolizin-1-il)amino]carbonil}fenoxi)acetil]amino}etil)amino]-2-oxoetoxi}benzoil)amino]imidazo [1,5-a]piridin-3-il}carbonil)benzoato de metilo

A 232 mg (0,26 m.moles) del ácido carboxílico obtenido en la Etapa A anterior disuelto en 1,2 ml de N,N-dimetilformamida bajo nitrógeno, se añaden sucesivamente 0,12 ml (0,78 m.moles) de trietilamina, 0,19 g (0,36 m.moles) de PyBOP y después de 15 minutos 135 mg (0,39 m.moles) de clorhidrato de 2-amino-5-[(1-aminoimidazo[1,5-*a*]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (Etapa B del **Ejemplo 53**) y 6 ml de *N,N*-dimetilformamida. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, se añaden 0,14 g de PyBOP. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con *N,N*-dimetilformamida y se filtra.

A 100 mg del sólido obtenido (éster activado) en disolución en 1,5 ml de *N,N*-dimetilformamida, se añaden 42 mg de clorhidrato de 2-amino-5-[(1-aminoimidazo[1,5-*a*]piridin-3-il)carbonil]benzoato de metilo y 10µl de trietilamina. A temperatura ambiente la reacción no evoluciona, se calienta a 60 °C durante 48 horas después de haber añadido 14µl de trietilamina y 52 mg de PyBOP. La mezcla de reacción se filtra y el sólido obtenido se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (*N,N*-dimetilformamida). Se obtienen 51 mg (17%) de un polvo amarillo.

MH^+ = 1.187,1

Etapa C : Diácido 3-{2-[(2-{[(3-{[(3-{3-[(benciloxi)carbonil]-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoil}-2-metilindolizin-1-il)amino]carbonil}fenoxi)acetil]amino}etil)amino]-2-oxoetoxi}benzoico

Se añaden 0,2 ml de sosa (1 M) a la disolución de 71 mg (0,06 m.moles) del heterodímero obtenido en la Etapa B anterior en 1,2 ml de dimetilsulfóxido y se agita la disolución a temperatura ambiente. Al cabo de 48 horas, se vuelven a añadir 0,18 ml de sosa (1 M) y se agita 24 horas. La disolución se vierte en una disolución acuosa

saturada de hidrógenosulfato de potasio, el precipitado obtenido se filtra y se seca. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía de exclusión estérica en gel Sephadex® LH20 (*N,N*-dimetilformamida) para proporcionar 24 mg (41%) de un polvo amarillo.

MH^+ = 986,8

Etapa D

Se añaden 45,5 µl de sosa (1 M) a la disolución de 23 mg (0,02 m.moles) del dímero obtenido en la Etapa C anterior en 30 ml de metanol. Se concentra la disolución a sequedad y se recoge el sólido en acetona. El sólido se filtra y se seca en vacío a 50°C durante 48 horas para proporcionar 16 mg (67%) de un polvo amarillo (sal disódica, 6 H_2O).

punto de fusión : 278,3°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 250MHz] : 10,90 (1H, ancho s), 10,05 (1H, ancho s), 9,68 (1H, d), 9,12 (1H, d), 8,95 (1H, ancho s), 8,35-8,60 (2H, m) 8,28 (1H, d), 8,19 (1H, s), 7,00-8,00 (15H, m), 6,81 (1H, dd), 6,61 (2H, dd), 4,61 (2H, s), 4,57 (2H, s), 3,25-3,42 (4H, m) 1,96 (6H, s).

Ejemplo 118: Sal de L-Lisina del ácido 2-amino-5-({1-[(3-{2-[(2-{[(4-{[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)-2-metilindolizin-1-il]carbamoil}fenoxi)acetil]amino}etil)amino]-2-oxoetoxi}benzoil)amino]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoico

Procediendo según los procesos descritos en las Etapas A y B del **Ejemplo 72**, se prepara el **Ejemplo 118** por dimerización del ácido 2-amino-5-[(1-amino-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2003084956) con el ácido 3-{2-[(2-{[(4-carboxifenoxi)acetil]amino}etil)amino]-2-oxoetoxi}benzoico (Ejemplo **R69**).

punto de fusión : 213°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 10,05 (1H, ancho s), 9,96 (1H, ancho s), 9,13 (2H, dd), 9,12 (1H, d), 8,30-8,38 (2H, m), 8,11-8,15 (2H, m), 8,06 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,46-7,50 (4H, m), 7,35 (3H, dd), 7,19 (2H, dd), 7,00-7,09 (4H, m), 6,85-6,77 (2H, m), 6,66 (2H, d), 4,59 (2H, s), 4,56 (2H, s), 3,13 (4H, t), 2,69 (4H, t), 1,95 (3H, s), 1,93 (3H, s) 1,30-1,74 (10H,m).

Ejemplo 119: Sal disódica del ácido 2-amino-5-({1-[(20-{[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)-1-metoxi-2-metilindolizin-8-il]oxi}-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-

il)oxi]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoico

Etapa A : 2-Amino-5-({8-[(20-yodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il)oxi]-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo

A la disolución de 2,0 g (5,64 m.moles) de 2-amino-5-[(8-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la Etapa F del **Ejemplo 1**) en 56 ml de tetrahidrofurano, se añaden gota a gota 12 ml (6,0 m.moles) de hexametildisililamiduro de potasio (disolución 0,5 M en tolueno) a –20 °C bajo nitrógeno. Se observa la formación de un precipitado rojo. Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se añaden 18,5 g (33,9 m.moles) de 1,20-diyodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano (Ejemplo R1). Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vierte el medio de reacción en una disolución de ácido clorhídrico (1 M) y se extrae con una mezcla de acetato de etilo/tetrahidrofurano. 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 purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol : 100/0 a 90/10). Se obtienen 2,3 g (53 %) de un aceite amarillo.

MH^+= 773,1

Etapa B : 2-amino-5-({1-[(20-{[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)-1-metoxi-2-metilindolizin-8-il]oxi}-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il)oxi]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo

A la disolución de 0,63 g (1,94 m.moles) de 2-amino-5-[(1-hidroxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) en 7 ml de tetrahidrofurano, se añaden gota a gota 3,88 ml (1,94 m.moles) de hexametildisililamiduro de potasio (disolución 0,5 M en tolueno) a –20 °C bajo nitrógeno. Se observa la formación de un precipitado rojo al que se añaden 0,5 g (0,65 m.moles) del derivado yodado obtenido en la Etapa A anterior. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa saturada de sulfato de potasio y se extrae con una mezcla acetato de etilo/tetrahidrofurano. 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 purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol : 100/0 a 90/10). Se obtienen 0,42 g (67 %) de

un aceite amarillo.

MH^+ = 969,3 con RT = 22,05 (método A)

Etapa C

Procediendo según el proceso descrito en las Etapas D y E del **Ejemplo 7**, se realiza la saponificación del diéster metílico obtenido en la Etapa anterior y la salificación con sosa (sal disódica, 4,5 moles de agua).

punto de fusión : 280°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 9,07 (1H, d), 8,60 (1H, d), 8,12 (2H, d), 7,55 (1H, d), 7,34 (2H, dd), 6,96 (1H, dd), 6,71 (1H, ddd), 6,52-6,60 (3H, m), 6,36 (1H, d), 4,22 (2H, ancho t), 4,06 (2H, ancho t), 3,83 (2H, ancho t), 3,76 (3H, s), 3,46-3,67 (22H, m), 1,98 (3H, s), 1,91 (3H, s) (los protones de los -NH_2 proporcionan una señal ancha 6,0-9,0 ppm)

<u>Ejemplo 120:</u> Sal disódica del ácido 2-amino-5-({6-[(20-{[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)-1-metoxi-2-metilindolizin-8-il]oxi}-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il)oxi]-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoico

Procediendo según el proceso descrito en las Etapas B y C del **Ejemplo 119**, se prepara el **Ejemplo 120** a partir de 2-amino-5-({8-[(20-yodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il)oxi]-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo (descrito en la Etapa A del **Ejemplo 119**) y de 2-amino-5-[(6-hidroxi-1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la Etapa F del **Ejemplo 11**). (Sal disódica, 6,4 moles de agua).

punto de fusión : 274°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 8,89 (1H, d), 8,60 (1H, d), 8,12 (2H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,34 (2H, m), 6,85 (1H, dd), 6,53-6,60 (3H, m), 6,37 (1H, d), 4,21 (2H, ancho t), 4,03 (2H, ancho t), 3,83 (2H, ancho t), 3,80 (3H, s), 3,70-3,77 (5H, m), 3,46-3,65 (20H, m), 1,93 (3H, s), 1,91 (3H, s) (los protones de los -NH_2 proporcionan una señal ancha 6,0-9,0 ppm)

269

Ejemplo 121: Sal disódica del ácido 2-amino-5-({1-[(20-{4-[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)-1-metoxiindolizin-2-il]fenoxi}-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il)oxi]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoico

Etapa A : 2-amino-5-[(2-{4-[(20-yodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il)oxi]fenil}-1-metoxiindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo

Procediendo según el protocolo descrito en la Etapa A del **Ejemplo 119,** se prepara el 2-amino-5-[(2-{4-[(20-yodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il)oxi]fenil}-1-metoxiindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (aceite marrón) por alquilación del 2-amino-5-{[2-(4-hidroxifenil)-1-metoxiindolizin-3-il]carbonil}benzoato de metilo (compuesto obtenido adaptando los protocolos descritos en la solicitud de patente WO2003084956) con 1,20-diyodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano (**Ejemplo R1**).

MH^+ = 835,2 con RT = 21,15 min (método A)

Etapa B : 2-Amino-5-({1-[(20-{4-[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)-1-metoxiindolizin-2-il]fenoxi}-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il)oxi]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo

Procediendo según el protocolo descrito en la Etapa B del **Ejemplo 119,** se prepara 2-amino-5-({1-[(20-{4-[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)-1-metoxiindolizin-2-il]fenoxi}-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicos-1-il)oxi]-2-metilindolizin-3-il}carbonil)benzoato de metilo (aceite amarillo) por alquilación de 2-amino-5-[(1-hidroxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoato de metilo (descrito en la solicitud de patente WO2003084956) con el derivado yodado obtenido en la Etapa A anterior.

MH^+ = 1.031,3 con RT = 22,79 min (método A)

Etapa C

Mismo proceso que en la Etapa C del **Ejemplo 119** (sal disódica, 8 moles de agua).

punto de fusión : 196°C

^{1}H-RMN [$(CD_3)_2SO$, 400MHz] : 9,04 (1H, d), 8,80 (1H, d), 8,13 (2H, dd), 7,56 (2H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,13 (2H, d),7,04 (1H, dd), 6,93-6,96 (2H, m), 6,70-6,76 (4H, m), 6,56 (1H, dd), 6,12 (1H, d), 4,07 (2H, ancho t), 4,00 (2H, ancho t), 3,62-3,70 (4H, m), 3,60 (3H, s), 3,45-3,59 (20H, m), 1,98 (3H, s) (los protones de los -NH_2 proporcionan una señal ancha 6,0-9,0 ppm)

270

Preparación y/o referencias de los reactivos utilizados en las etapas de dimerizaciones de los Ejemplos 1 a 121 descritos anteriormente.

Ejemplo R1 : 1,20-Diyodo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano

CAS 153399-56-5 ; J.-F. Nierengarten, C. O. Dietrich-Buchecker y J.-P Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116(1), 375-376.

Ejemplo R2 : 1,17-Diyodo-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano

CAS 118798-05-3 ; C. O. Dietrich-Buchecker y J. P. Sauvage, *Angew. Chem.*, 1989, 101 (2), 192-194.

Ejemplo R3 : 1,14-Diyodo-3,6,9,12-tetraoxatetradecano

CAS 76871-59-5 ; L. A. Frederick, T. M. Fyles, N. P. Gurprasad, D. M. Whitfield, *Can. J. Chem*, 1981, 59, 1724-1733.

Ejemplo R4 : 1-Yodo-2-{2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etoxi}etano

CAS 36839-56-2 ; N. K. Dalley, K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw, M. M. England, X. Kou, R. M. Izatt, *Tetrahedron*, 1994, 50 (9), 2721-2728.

Ejemplo R5 : 1-Yodo-2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etano

CAS 36839-55-1 : comercial

Ejemplo R6 : 1-Bromo-2-(2-bromoetoxi)etano

CAS 5414-19-7 : comercial

Ejemplo R7 : Etano-1,2-diilbis(oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilenmetilen)dimetanosulfonato

A la disolución de 0,40 g (1,10 m.moles) de [etano-1,2-diilbis(oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilen)]dimetanol (CAS 197573-04-9; J. E. Kickham,. S. J. Loeb, S. L. Murphy, *Chemistry-A European Journal*, 1997, 3(8), 1203-1213) en 8 ml de diclorometano a –20°C bajo nitrógeno, se añaden 0,46 ml (3,31 m.moles) de trietilamina y 0,18 ml (2,26 m.moles) de cloruro de mesilo. Se agita la disolución a –20°C durante 3 horas, se vierte en ácido clorhídrico (1 M) 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. Se obtienen 0,50 g (88 %) de un aceite incoloro.

MNH4+ = 536,3

Ejemplo R8 : 1,1'-[etano-1,2-diilbis(oxietano-2,1-diiloxi)]bis[4-(bromometil)benceno]

CAS 110911-60-9 ; B. Cabezon, J. F. Cao, M. Raymo, J. F. Stoddart, A. J. P. White y D. J. Williams, *Chemistry-A European Journal*, 2000, 6(12), 2262-2273.

Ejemplo R9 : 1,1'-[octano-1,8-diiloxi)]bis[4-(bromometil)benceno]

CAS 263715-25-9 ; C. A. Schalley, G. Silva; Nising, F. Carl; P. Linnartz, *Helvetica Chimica Acta*, 2002, 85(6), 1578-1596.

Ejemplo R10 : Piperacin-1,4-diildietano-2,1-diil dimetanosulfonato

CAS 48185-66-6 ; descrito en Sv. Zikolova, R. Konstantinova, L.Zhelyazkov, G. Sheikova, Trudove na Nauchnoizsledovatelskiya Khimikofarmatsevtichen Institut, 1972, 7, 117-22.

Ejemplo R11 : 1,3-bis(2-yodoetil)-5-metoxibenceno

Etapa A : Dietil 2,2'-[(5-metoxi-1,3-fenilen)bis(oxi)]diacetato

A la suspensión de 3,1 g (71,4 m.moles) de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite) en 180 ml de 1-metil-2-pirolidinona bajo argón, se añaden 5,0 g (35,7 m.moles) de 5-metoxibenceno-1,3-diol y al cabo de 10 minutos 8,7 ml (78,5 m.moles) de 2-bromoacetato de etilo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo =95/5). Se obtienen 5,9 g (53 %) de una goma incolora.

MH^+ = 313,1

Etapa B : 2,2'-[(5-Metoxi-1,3-fenilen)bis(oxi)]dietanol

En un matraz de tres bocas bajo argón, se introducen 10 ml de hidruro de aluminio y litio (1 M en tetrahidrofurano). Después de haber enfriado la disolución a 0°C, se añade 1,0 g (3,2 m.moles) de dietil 2,2'-[(5-metoxi-1,3-fenilen)bis(oxi)]diacetato en disolución en 6 ml de tetrahidrofurano. Se observa la formación de un precipitado blanco. Al cabo de una hora de agitación a temperatura ambiente, se añade lentamente acetato de etilo a 0°C. Se vierte la mezcla en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio 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 a sequedad. Se obtiene 1,0 g (78%) de un

polvo blanco.

MH+ = 229,5

Etapa C

A la disolución de 0,43 g (1,88 m.moles) del diol obtenido en la Etapa anterior en 3 ml de acetonitrilo, 4,5 ml de éter etílico y 2 ml de tetrahidrofurano, se añaden 1,28 g (4,88 m.moles) de trifenilfosfina y 0,35 g (5,14 m.moles) de imidazol. Después de haber enfriado la disolución a 0°C, se añaden 1,36 g (5,36 m.moles) de yodo en partes. La disolución se agita a 0°C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vierte en una disolución de bisulfito de sodio (10%) 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 a sequedad. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/acetato de etilo = 100/0 a 60/60). Se obtienen 0,75 g (89%) de un polvo blanco.

MH+= 449,0

Ejemplo R12 : Diácido 3,3'-[octano-1,8-diilbis(oxi)]benzoico

CAS 112763-29-8 ; D. Ramprasad, W. K. Lin, K. A. Goldsby, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110(5), 1480-1487.

Ejemplo R13 : Diácido 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}benzoico

Etapa A : 3-(2-cloro-2-oxoetoxi)benzoato de etilo

A una disolución de 20,0 g (89,2 m.moles) de ácido [3-(etoxicarbonil)fenoxi]acético (A. Banerjee, M. M. Adak, S. Das, S. Banerjee, S. Sengupta, *Indian Chem. Soc.*, 1987, 64, 1, 34-37) en 200 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 32,5 ml (0,45 moles) de cloruro de tionilo y 10µl de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agita a reflujo durante 1 hora, se concentra a sequedad y se seca en vacío a 50 °C una noche y se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Etapa B

A la disolución de 21,4 g (88,2 m.moles) del cloruro de ácido obtenido en la etapa anterior en 170 ml de diclorometano, se añaden gota a gota 2,95 ml (44,1 m.moles) de etano 1,2-diamina en disolución en 10 ml de diclorometano y 12,3 ml (88,2 m.moles) de trietilamina a temperatura ambiente. La reacción es exotérmica (se enfría con un baño de hielo) y se observa la formación de un precipitado blanco. Una

vez ha terminado la adición, se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de diluir con diclorometano, se lava la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio, una disolución de bicarbonato de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio antes de concentrarla a sequedad. El sólido obtenido se recoge en heptano, se filtra y se seca para proporcionar 19,2 g (92%) de un polvo blanco.

MH^+ = 473,3

Etapa C

A la suspensión de 19,5 g (40,3 m.moles) de diéster etílico en 65 ml de 1,4-dioxano y 65 ml de etanol, se añaden 100 ml de sosa (1 M) y se calienta la mezcla a 100 °C durante 1 hora. La disolución limpia se vierte en 150 ml de ácido clorhídrico (1 M). El precipitado obtenido se filtra, se lava abundantemente con agua y se seca en vacío a 50°C para proporcionar 14,4 g (85 %) de un polvo blanco.

MH^+ = 417,3; punto de fusión: 282°C

<u>Ejemplo R14</u> : **Diácido 4,4'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}benzoico**

Etapa A

A 4,6 g (16,1 m.moles) del ácido {4-[(benciloxi)carbonil]fenoxi}acético (descrito en la solicitud de patente WO2001060813) en disolución en 50 ml de diclorometano, se añaden 4,9 ml (35,4 m.moles) de trietilamina y 7,8 g (17,7 m.moles) de BOP® bajo argón a 0 °C. Al cabo de 30 minutos, se añaden 0,54 ml (8,03 m.moles) de etano 1,2-diamina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se extrae con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se forma un precipitado que se filtra, se lava con agua y se seca. Se obtienen 3,0 g de un polvo blanco que se utiliza sin purificación en la etapa de saponificación siguiente.

Etapa D

Se añaden 12,6 ml de sosa (1 M) a la disolución de 3,0 g (5,03 m.moles) del diéster dietílico obtenido en la etapa C anterior en 40 ml de 1-metil-2-pirolidinona. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se acidifica el medio de reacción añadiendo ácido clorhídrico (1 M). Se filtra el precipitado y se lava con agua. Después de secar en vacío se obtienen 1,3 g de un polvo blanco.

MH^+ = 417,5; punto de fusión : 270°C

274

Ejemplo R15: Sal sódica del diácido 3,3'-{[2-(dimetilamino)propano-1,3-diil]bis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}benzoico

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A a C del **Ejemplo R13,** se prepara el **Ejemplo R15** por dimerización del ácido [3-(etoxicarbonil)fenoxi]acético con N^2,N^2-dimetilpropano-1,2,3-triamina. Para la etapa C, cuando la saponificación del diéster ha finalizado, el medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge en tolueno y se concentra a sequedad, se disuelve en metanol y se concentra a sequedad para proporcionar una goma amarilla. El producto se disuelve en metanol y se precipita en éter diisopropílico. El precipitado se filtra y se seca en vacío a 50°C para proporcionar un polvo blanco.

MH^+ = 474,4; punto de fusión : 280°C

Ejemplo R16: Sal sódica del diácido 3,3'-({2-[(dimetilamino)metil]propano-1,3-diil}bis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi])benzoico

Siguiendo los procesos descritos en el **Ejemplo R15,** se prepara el **Ejemplo R16** por dimerización del ácido [3-(etoxicarbonil)fenoxi]acético con 2-(aminometil)-*N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina. Se obtiene un polvo blanco.

MH^+ = 488,4; punto de fusión : 289°C

Ejemplo R17: Diácido 3,3'-{(2-hidroxipropano-1,3-diil)bis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}benzoico

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A a C del **Ejemplo R13,** se prepara el **Ejemplo R15** por dimerización del ácido [3-(etoxicarbonil)fenoxi]acético con 1,3-diaminopropan-2-ol. Se obtiene un polvo blanco.

MH^+ = 447,4; punto de fusión : 201°C

Ejemplo R18: Sal sódica del diácido 3,3'-{etano-1,2-diilbis[(metilimino)etano-2,1-diiloxi]}benzoico

Etapa A

La mezcla de 4,0 g (12,5 m.moles) de 3-(2-yodoetoxi)benzoato de etilo (véase la preparación del análogo éster metílico CAS 225122-62-3 : P.D. Greenspan, et al., *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 4524-4534.), 0,78 ml (6,2 m.moles) de *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina y 1,73 g (12,3 m.moles) de carbonato de potasio en 23 ml de *N,N*-dimetilformamida, se calienta a 60°C durante 3 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se extrae con agua. La fase

orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad para proporcionar un aceite amarillo.

MH^+ = 473,2

Etapa B

Se añaden 6,5 ml de sosa (1 M) a la suspensión de 1,53 g (3,24 m.moles) del diéster etílico obtenido en la etapa A anterior en 20 ml de etanol. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 17 horas. El medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge en etanol y se concentra a sequedad para proporcionar un polvo blanco en tres veces. El producto se pone en suspensión en acetona, se filtra y se seca en vacío a 50°C para proporcionar un polvo blanco.

MH^+ = 417,2; punto de fusión = 210 °C

Ejemplo R19 : Sal sódica del diácido 3,3'-{etano-1,2-diilbis[(bencilimino)etano-2,1-diiloxi]}benzoico

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A y B del **Ejemplo R18,** se prepara el **Ejemplo R19** por dimerización de 3-(2-yodoetoxi)benzoato de etilo con *N,N*-dibenciletano-1,2-diamina. Se obtiene un polvo blanco.

MH^+= 569,3

Ejemplo R20 : Sal disódica del diácido 4,4'-{etano-1,2-diilbis[(metilimino)etano-2,1-diiloxi]}benzoico

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A y B del **Ejemplo R18,** se prepara el **Ejemplo R20** por dimerización de 4-(2-yodoetoxi)benzoato de etilo [CAS 56703-36-7 descrito en M. Kanao *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 1988, 36(8), 2968-76] con *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina. Se obtiene un polvo blanco.

MH^+= 417,1

Ejemplo R21 : Diácido 3,3'-[(3,4-dioxociclobut-1-en-1,2-diil)bis(iminoetano-2,1-diiloxi)]benzoico

Etapa A

Bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se añaden 0,39 g de 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (2,27 mmoles) a una disolución de 1,04 g de 3-(2-aminoetoxi)benzoato de etilo (4,98 mmoles) [véase la preparación del análogo éster metílico CAS 153938-41-1 descrito en C.C. Appeldoorn *et al., Tetrahedron Asymm.*,

2005, 16(2), 361-372.] en 23 ml de diclorometano. El medio de reacción se espesa al cabo de 24 h de reacción. Después de 6 días de agitación, el medio de reacción se filtra. El sólido obtenido se recoge en éter diisopropílico, se filtra y se seca en vacío. Después de secar, se obtienen 1,98 g (87 %) de diéster etílico en forma de un polvo blanco.

MH^+ = 497,2; punto de fusión = 144,8 °C

Etapa B

Se añaden 4,2 ml de sosa (1 M) a la disolución del diéster obtenido en la etapa anterior en 3,8 ml de dimetilsulfóxido. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se vierte el medio de reacción en una disolución acuosa de hidrógenosulfato de potasio (2,2 eq.).El diácido carboxílico precipita, se filtra, se lava con agua hasta pH neutro y se seca en vacío para proporcionar el diácido carboxílico en forma de un polvo blanco.

MH^+ = 441,3; punto de fusión = 281,5 °C

Ejemplo R22 : Sal sódica del diácido 3,3'-[(1,2-dioxoetano-1,2-diil)bis(iminoetano-2,1-diiloxi)]benzoico

Etapa A

Se añaden 2,82 g (8,70 m.moles) de 1-benzotriazolilo oxalato a una disolución de 2,02 g (9,67 mmoles) de 3-(2-aminoetoxi)benzoato de etilo [véase la preparación del análogo éster metílico CAS 153938-41-1 descrita en C.C. Appeldoorn *et al., Tetrahedron Asymm.*, 2005, 16(2), 361-372] en 97 ml de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se agita durante 6 días a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte en una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae con una mezcla acetato de etilo/tetrahidrofurano (1/1). La fase orgánica se lava con agua hasta pH neutro y a continuación con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se recoge en éter diisopropílico, se filtra y se seca en vacío para proporcionar 1,59 g (70 %) de diéster en forma de un polvo blanco.

MH^+ = 497,2

Etapa B

Se añaden 5 ml de sosa (1 M) a la disolución de 1,1 g (2,31 m.moles) del diéster en 35 ml de *N*-metilpirrolidinona. Después de 21 horas de agitación, el medio de reacción se vierte en 350 ml de acetona. La sal de sodio precipita, se filtra, se lava

con acetona y se seca en vacío para proporcionar el diácido carboxílico en forma de un polvo blanco.

MH^+ = 417,1

Ejemplo R23 : Diácido 4,4'-{etano-1,2-diilbis[(metilimino)(2-oxoetano-2,1-diil)oxi]}benzoico

Siguiendo los procesos descritos en las Etapas A y B del **Ejemplo R14,** se prepara el **Ejemplo R23** por dimerización del ácido {4-[(benciloxi)carbonil]fenoxi}acético (descrito en la solicitud de patente WO2001060813) con *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina. Se obtiene un polvo blanco.

MH^+ = 445,2; punto de fusión: 178°C

Ejemplo R24 : Diácido 4,4'-[oxibis(etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxi)]benzoico

CAS 111630-85-4 ; K. N. Wiegel, A. C. Griffin,; M. S. Black, D. A. Schiraldi, *Journal of Applied Polymer Science*, 2004, 92(5), 3097-3106.

Ejemplo R25 : Diácido 4,4'-[etano-1,2-diilbis(oxietano-2,1-diiloxi)]benzoico

CAS 101678-92-6 ; B. M. Vogel, S. K. Mallapragada, *Biomaterials*, 2004, Fecha del Volumen 2005, 26 (7), 721-728.

Ejemplo R26 : Diácido 4,4'-[oxibis(etano-2,1-diiloxi)]benzoico

CAS 69984-27-6 ; D. H. Hua, M. Tamura, M. Masahiro, K.Werbovetz, D. Delfin, M. Salem y P. K. Chiang, *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11, 20, 4357-4362.

Ejemplo R27 : Diácido 4,4'-[etano-1,2-diilbis(oxi)]benzoico

CAS 3753-05-7 ; R. van Helden y A. F. Bickel, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1961, 80, 1237-1253

Ejemplo R28 : Diácido 4,4'-[propano-1,3-diilbis(oxi)]benzoico

CAS 3753-81-9 ; F. H. McMillan, *J. Am. Chem. Soc*, 1952, 74, 5229-5230.

Ejemplo R29 : Diácido 4,4'-[etano-1,3-diilbis(oxi)]benzoico

CAS 3753-05-7 ; G. Avitabile *et al.*, J. of Polymer Science, Parte B: Polymer Physics, 1999, 37(14), 1687-1701.

Ejemplo R30 : Diácido 3,3'-[1,3-fenilenbis(sulfoniliminoetano-2,1-diiloxi)]benzoico

Etapa A

Se añaden 0,77 ml (5,5 mmoles) de trietilamina y 0,61 g (2,2 mmoles) de cloruro de 1,3-bencenodisulfonilo a una disolución de 1,01 g (4,84 mmoles) de 3-(2-aminoetoxi)benzoato de etilo [véase la preparación del análogo éster metílico CAS 153938-41-1 descrita en C.C. Appeldoorn *et al., Tetrahedron Asymm.*, 2005, 16(2), 361-372] en 22 ml de diclorometano. Después de 5 días de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte en una disolución acuosa de ácido clorhídrico (0,1 N) y se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se recoge en éter diisopropílico, se filtra y se seca en vacío para proporcionar 1,23 g (90 %) de diéster en forma de un polvo blanco.

MH+ = 621,2; punto de fusión: 124,7°C

Etapa B

Siguiendo el proceso descrito en la Etapa B del **Ejemplo R21**, se obtiene el diácido carboxílico en forma de un polvo blanco.

MH+ = 565,2; punto de fusión: 226,2°C

Ejemplo R31 : Diácido 3,3'-[(1,3-dioxopropano-1,3-diil)bis(iminoetano-2,1-diiloxi)]benzoico

Etapa A

Bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se añaden respectivamente EDCI (1,02 g / 5,34 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (0,72 g / 5,34 mmoles), trietilamina (0,75 ml / 5,34 mmoles) y ácido malónico (0,25 g / 2,43 mmoles) a una disolución de 3-(2-aminoetoxi)benzoato de etilo [véase la preparación del análogo éster metílico CAS 153938-41-1 descrita en C.C. Appeldoorn *et al., Tetrahedron Asymm.*, 2005, 16(2), 361-372] (1,02 g / 4,86 mmoles) en 24 ml de *N,N*-dimetilformamida. Después de 24 horas de agitación, el medio de reacción se vierte en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua hasta pH neutro y a continuación con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra a sequedad. El aceite obtenido se recoge en éter diisopropílico, se obtiene un precipitado blanco, se filtra y se seca en vacío para proporcionar 0,76 g (64%) de diéster en forma de un polvo blanco.

279

MH+ = 487,3; punto de fusión: 98,9°C

Etapa B

Siguiendo el proceso descrito en la Etapa B del **Ejemplo R21**, se obtiene el diácido carboxílico en forma de un polvo blanco.

MH+ = 431,2; punto de fusión: 240,8°C

Ejemplo R32 : Diácido 3,3'-[1,4-fenilenbis(carboniliminoetano-2,1-diiloxi)]benzoico

Etapa A

Siguiendo el proceso descrito en la Etapa C del **Ejemplo 53**, se realiza el acoplamiento de 3-(2-aminoetoxi)benzoato de etilo [véase la preparación del análogo éster metílico CAS 153938-41-1 descrita en C.C. Appeldoorn *et al., Tetrahedron Asymm.*, 2005, 16(2), 361-372] con ácido tereftálico.

MH+ = 549,3; punto de fusión: 153,5°C

Etapa B

Siguiendo el proceso descrito en la Etapa B del **Ejemplo R21**, se realiza la saponificación del diéster para obtener el diácido carboxílico en forma de un polvo blanco.

MH+ = 493,2; punto de fusión: 284,5°C

Ejemplo R33 : Diácido 3,3'-[piridin-3,5-diilbis(carboniliminoetano-2,1-diiloxi)]benzoico

Etapa A

Siguiendo el proceso descrito en la Etapa C del **Ejemplo 53**, se realiza el acoplamiento de 3-(2-aminoetoxi)benzoato de etilo [véase la preparación del análogo éster metílico CAS 153938-41-1 descrita en C.C. Appeldoorn *et al., Tetrahedron Asymm.*, 2005, 16(2), 361-372] con el ácido 3,5 piridin carboxílico.

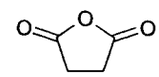
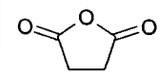
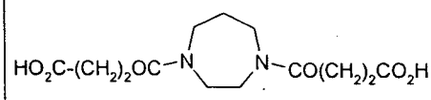
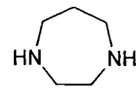
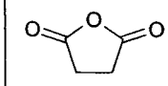
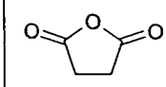
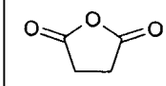
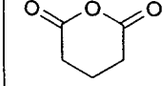
MH+ = 550,3; punto de fusión : 121°C

Ejemplo R38 : ***N,N'*-etilen-bis-(ácido *N*-metilsuccinámico)**

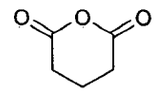
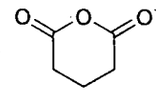
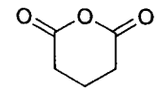
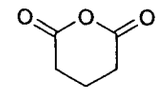
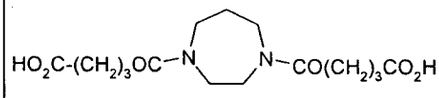
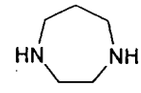
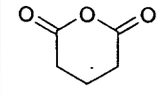
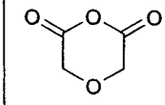
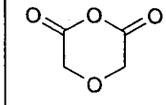
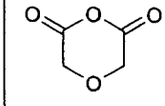
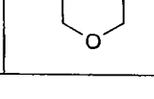
CAS 62538-62-9 ; descrito en R.E. Asay *et al., J. Heterocyclic Chem.*, 1977, 14(1), 85-90

Ejemplos R39 a R64

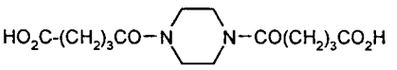
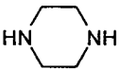
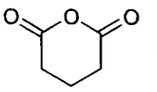
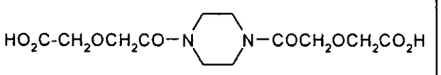
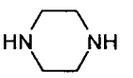
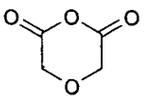
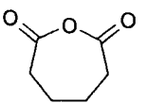
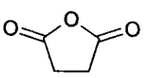
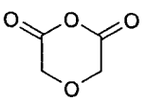
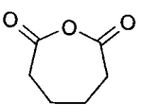
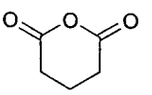
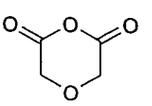
Siguiendo el proceso descrito para la preparación del **Ejemplo R38**, se preparan los diácidos carboxílicos R39 a R61 con las diaminas y los anhídridos proporcionados en la tabla siguiente.

	diácidos carboxílicos	**diaminas**	**anhídridos**	MH^+ / RT (Método D)
R39	$HO_2C\text{-}CH_2CH_2CON(CH_3)CH_2CH_2\text{-}(OCH_2CH_2)_2N(CH_3)COCH_2CH_2CO_2H$	$(CH_3)HNCH_2CH_2(OCH_2CH_2)_2NH(CH_3)$		MH^+= 377,2 RT= 0,674 min
R40	$HO_2C\text{-}CH_2CH_2CON(CH_3)CH_2CH_2\text{-}OCH_2CH_2N(CH_3)COCH_2CH_2CO_2H$	$(CH_3)HNCH_2CH_2OCH_2CH_2NH(CH_3)$		MH^+= 333,0 RT= 0,635 min
R41				MH^+= 301,0 RT= 0,251 min
R42	$HO_2C\text{-}CH_2CH_2CON(CH_3)(CH_2)_8\text{-}N(CH_3)COCH_2CH_2CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_8NH(CH_3)$		MH^+= 373,2 RT= 0,989 min
R43	$HO_2C\text{-}CH_2CH_2CON(CH_3)CH_2CH_2\text{-}CH_2N(CH_3)COCH_2CH_2CO_2H$	$(CH_3)HNCH_2CH_2CH_2NH(CH_3)$		MH^+= 303,2 RT= 0,561 min
R44	$HO_2C\text{-}(CH_2)_3CON(CH_3)CH_2CH_2\text{-}(OCH_2CH_2)_2N(CH_3)CO(CH_2)_3CO_2H$	$(CH_3)HNCH_2CH_2(OCH_2CH_2)_2NH(CH_3)$		MH^+= 405,2 RT= 0,740 min

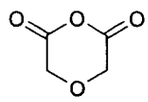
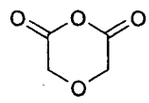
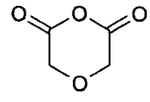
281

R45	HO_2C-$(CH_2)_3CON(CH_3)$ $(CH_2)_8N(CH_3)CO(CH_2)_3CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_8NH(CH_3)$		MH^+= 401,2 RT= 1,028 min
R46	HO_2C-$(CH_2)_3CON(CH_3)$ $(CH_2)_6N(CH_3)CO(CH_2)_3CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_6NH(CH_3)$		MH^+= 373,2 RT= 0,885 min
R47	HO_2C-$(CH_2)_3CON(CH_3)CH_2CH_2$- $OCH_2CH_2N(CH_3)CO(CH_2)_3CO_2H$	$(CH_3)HNCH_2CH_2$ $OCH_2CH_2NH(CH_3)$		MH^+= 361,1 RT= 0,734 min
R48	HO_2C-$(CH_2)_3CON(CH_3)$ $(CH_2)_2N(CH_3)CO(CH_2)_3CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_2NH(CH_3)$		MH^+= 317,2 RT= 0,599 min
R49				MH^+= 329,0 RT= 0,623 min
R50	HO_2C-$CH_2OCH_2CON(CH_3)CH_2CH_2$- $(OCH_2CH_2)_2N(CH_3)COCH_2OCH_2CO_2H$	$(CH_3)HNCH_2CH_2$ $(OCH_2CH_2)_2NH(CH_3)$		MH^+= 409,2 RT= 0,616 min
R51	HO_2C-$CH_2OCH_2CON(CH_3)(CH_2)_8$- $N(CH_3)COCH_2OCH_2CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_8NH(CH_3)$		MH^+= 405,2 RT= 0,953 min
R52	HO_2C-$CH_2OCH_2CON(CH_3)(CH_2)_6$ - $N(CH_3)COCH_2OCH_2CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_6NH(CH_3)$		MH^+= 377,2 RT= 0,786 min
R53	HO_2C-$CH_2OCH_2CON(CH_3)(CH_2)_3$ - $N(CH_3)COCH_2OCH_2CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_3NH(CH_3)$		MH^+= 355,2 RT=

282

				0,413 min
R54				MH^+= 315,2 RT= 0,591 min
R55				MH^+= 319,2 RT= 0,181 min
R56	HO_2C-$(CH_2)_4CON(CH_3)$ $(CH_2)_3N(CH_3)CO(CH_2)_4CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_3NH(CH_3)$		MH^+= 359,2 RT= 0,770 min
R57	HO_2C-$(CH_2)_2CON(CH_3)$ $(CH_2)_6N(CH_3)CO(CH_2)_2CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_6NH(CH_3)$		MH^+= 345,2 RT= 0,831 min
R58	HO_2C-$CH_2OCH_2CON(CH_3)CH_2CH_2OCH_2$ $CH_2N(CH_3)COCH_2OCH_2CO_2H$	$(CH_3)HNCH_2CH_2OCH_2$ $CH_2NH(CH_3)$		MH^+= 365,0 RT= 0,507 min
R59	HO_2C-$(CH_2)_4CON(CH_3)$ $(CH_2)_2N(CH_3)CO(CH_2)_4CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_2NH(CH_3)$		MH^+= 345,2 RT= 0,717 min
R60	HO_2C-$(CH_2)_3CON(CH_3)$ $(CH_2)_3N(CH_3)CO(CH_2)_3CO_2H$	$(CH_3)HN(CH_2)_3NH(CH_3)$		MH^+= 331,2 RT= 0,671 min
R61	HO_2C-$CH_2OCH_2CON(CH_3)CH_2$- $CH_2N(CH_3)COCH_2OCH_2CO_2H$	$(CH_3)HNCH_2CH_2NH(CH_3)$		MH^+= 321,2 RT= 0,210 min

283

R62	HO_2C-$CH_2OCH_2CONHCH_2$-$CH_2NHCOCH_2OCH_2CO_2H$	$H_2NCH_2CH_2NH_2$		MH^+= 293,2 RT=0,16 7 min
R63	HO_2C-$CH_2OCH_2CONHCH_2CH_2O$ $CH_2CH_2NHCOCH_2OCH_2CO_2H$	$H_2NCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$		MH^+= 337,2 RT=0,26 3 min
R64	HO_2C-$CH_2OCH_2CONH(CH_2CH_2O)_2$ $CH_2CH_2NHCOCH_2OCH_2$-CO_2H	$H_2N(CH_2CH_2O)_2$-$CH_2CH_2NH_2$		MH^+= 381,2 RT=0,48 7 min

Ejemplo R65 : 2,2'-[Etano-1,2-diilbis(oxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilen)] bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)

La mezcla de 3,0 g (13,6 m.moles) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, 2,51 g (6,82 m.moles) de 1-yodo-2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etano (Ejemplo R5) y 8,9 g (27,3 m.moles) de carbonato de cesio en 30 ml de *N,N*-dimetilformamida se calienta a 60°C durante 5 horas. La disolución se vierte en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio 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 a sequedad. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente ciclohexano/ éter diisopropílico = 90/10 a 0/100) para proporcionar 1,8 g (47%) de un polvo blanco.

MH+ = 555,5; punto de fusión: 97°C

Ejemplo R66 : 2,2'-[Oxibis(etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilen)] bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)

Siguiendo el proceso descrito en el **Ejemplo R65**, se prepara el **Ejemplo R66** por dimerización de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol con 1-yodo-2-{2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etoxi}etano (Ejemplo R4). Se obtiene un polvo blanco.

MH+ = 599,4; punto de fusión: 55°C

Ejemplo R67 : 2,2'-[Etano-1,2-diilbis(oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilen)] bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)

Siguiendo el proceso descrito en el **Ejemplo R65**, se prepara el **Ejemplo R67** por dimerización de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol con 1-yodo-2-[2-

(2-yodoetoxi)etoxi]etano (Ejemplo R5). Se obtiene un polvo blanco.

MNH_4+ = 572,4

Ejemplo R68 : Diácido [oxibis(etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilen)]borónico

La mezcla de 3,0 g (13,6 m.moles) de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, 2,82 g (6,82 m.moles) de 1-yodo-2-{2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etoxi}etano (Ejemplo R4) y 8,88 g (27,3 m.moles) de carbonato de cesio en 30 ml de *N,N*-dimetilformamida se calienta a 60°C durante 5 horas. La disolución se vierte en una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio 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 a sequedad. Se obtiene el diéster borónico débil en parte hidrolizado en ácido borónico.

El producto bruto de la reacción se pone en disolución en una mezcla de 20 ml de 1,2-dimetoxietano y de 80 ml de agua en presencia de 3,18 g (30,1 m.moles) de carbonato de sodio. Después de 3 días de agitación a temperatura ambiente, la disolución acuosa se lava con acetato de etilo, se acidifica con una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Se obtienen 0,82 g (28%) de un polvo blanco.

MH+ = 435,3

Ejemplo R69 : Ácido 3-{2-[(2-{[(4-carboxifenoxi)acetil]amino}etil)amino]-2-oxoetoxi}benzoico

Etapa A : 3-{2-[(2-Aminoetil)amino]-2-oxoetoxi}benzoato de etilo

A 2,06 g (9,2 m.moles) de ácido {4-[(benciloxi)carbonil]fenoxi}acético (descrito en la solicitud de patente WO2001060813) en 46 ml de diclorometano bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se añaden 1,94 ml (14 m.moles) de trietilamina, 5,73 g (11 mmoles) de PyBOP y 1,45 ml (9,2 m.moles) de *N-terc*-butiloxicarbonil-etilendiamina. Después de 22 horas de agitación, el medio de reacción se vierte en una disolución acuosa de ácido clorhídrico (0,1 N) y se extrae con acetato de etilo. 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 anhidro y se concentra a sequedad. El aceite obtenido se recoge en éter diisopropílico, el precipitado blanco obtenido se filtra y se seca en

Modelo de proliferación de Baf/3-FGFR1β o FGF-R4α

Obtención de las construcciones de los receptores quiméricos

Los receptores quiméricos se realizan entre la parte intracelular de hMpl (NM_005373) y los dominios transmembrana y extracelulares de FGF-R1β o FGF-R4α.

Para cada receptor de FGF, los fragmentos FGF-R (BamH/ – Sac/) y hMpl (Sac/ – Not/) se clonan simultáneamente en el vector pEF6 (Invitrogen) digeridos por BamH/ y Not/.

Transfección de BaF/3

Las células murinas del tipo BaF/3 se transfectan por electroporación. 20 µg de plásmido que contiene las construcciones FGF-R1β-hMpl o FGF-R4α-hMpl se mezclan con 5.10^6 células recogidas en 800 µl de RPMI (invitrogen). La mezcla se somete a dos choques eléctricos de 400 V con un intervalo de 0,1 ms. Las células se recogen durante 48h en un medio RPMI, 10% SVF (suero de ternera fetal, gibco), glutamina (In vitrogen), NEAA (Non Essential Amino Acids, Invitrogen), NaPyr (piruvato de sodio, Invitrogen) que contiene 10 ng/ml de IL-3 antes de ser seleccionadas con 10 µg/ml de blasticidina (Cayla).

Cultivo de las células transfectadas

Las líneas celulares BaF/3 transfectadas con las construcciones FGF- FGF-R1β-hMpl o FGF-R4α-hMpl se mantienen en un medio clásico para BaF/3 que contiene 10 µg/ml de blasticidina suplementado bien con 10 ng/ml de IL-3 o con 10 ng/ml de FGF2 asociado a 100 µg/ml de heparina.

Determinación de la proliferación celular

Un cultivo confluente de células BaF/3 que contienen los receptores quiméricos se pasa en un tercio a medio de cultivo suplementado con IL-3 (10 ng/ml) durante 24 h. Después se quita el suero a las células durante una noche en RPMI antes de ser estimuladas. La estimulación se realiza en placa de 96 pocillos (microplate krystal, Porvair) y en cuadriplicado. Para cada condición, se añaden en orden: 50µl de una

disolución de producto concentrada dos veces en RPMI y 50µl de una suspensión celular a 200.000 células/ml en RPMI que contiene 0,2% de SVF, NEAA 2x, NaPyr 2x y glutamina 2x. Las placas se incuban 28h a 37°C y se añaden 100µl de Cell Titer Glo (Promega) y se cuantifica la cantidad de ATP mediante un luminómetro (Luminoskan Ascent, Labsystems).

Los compuestos objeto de la invención son agonistas de los receptores FGF. Principalmente, presentan *in vitro* una actividad específica respecto a FGFR1β y FGF-R4α comprendida entre $3x10^{-5}$ y $1x10^{-6}$M. Como ejemplo, los compuestos 44 y 30 son activos a una concentración de 30 µM sobre Baf/3-FGFR1β y FGF-R4α.

Modelo de angiogénesis *in vitro*

Los productos se ensayan para inducir la redisposición de células endoteliales venosas humanas (HUVEC) sobre matrigel (Becton dickinson 356230) diluido en colágeno (colágeno rat Tail, tipo I : Becton dickinson 354236). Después de 24 horas, las células se observan al microscopio objetivo X4 y se determina la longitud de los seudo-túbulos mediante un analizador de imagen (BIOCOM-programa informático Visiolab 2000).

En el ensayo de angiogénesis in vitro, los compuestos de la invención han demostrado una actividad específica comprendida entre 10^{-6} M y 10^{-12}M. Como ejemplo, los compuestos 2, 8 y 50 son activos a una concentración de 10 nM en el modelo de angiogénesis in vitro.

Modelo de la revascularización post isquémica de la pata en ratones

El experimento se realizó en ratones C57 (IFFA CREDO Francia).

Los animales se anestesian por inyección intra-peritoneal, en un volumen de 10ml/kg de una disolución de ketamina (Ketamina 1000 Virbac ®, Virbac Carros Francia) 50 mg/kg y de xilazina (Rompun 2%®, Bayer Pharma Puteaux Francia) 10 mg/kg. El animal se pone decúbito supino, después de afeitar y desinfectar la piel con untura de disolución de Vétédine® (Vétoquinol S.A. Lure Francia), se practica una incisión a nivel de la región inguinal. La arteria femoral se corta, las colaterales se cauterizan y las arterias ilíacas externas y circunfleja se ligan. La piel se sutura con

puntos separados mediante hilo no reabsorbible. Los animales se ponen en la sala de despertar en la que la temperatura se regula a 25°C hasta que el despertar es completo.

La perfusión distal se determina mediante un escáner láser Doppler (LDPI Lisca Perimed modelo PIM II, AB Suecia). Esta técnica permite determinar la perfusión cutánea de la parte superior de las patas posteriores. Estas determinaciones se realizan bajo anestesia (ketamina + xilazina), inmediatamente antes de la inducción quirúrgica de la isquemia (T0) e inmediatamente después (T1) para verificar la severidad de la isquemia. Las determinaciones a nivel de la pata sana y de la parte isquemiada se realizan sucesivamente con el fin de establecer un déficit de perfusión expresado en %. Las determinaciones, realizadas en las mismas condiciones de anestesia, se hacen 3, 7 y 14 días después de la inducción de la isquemia para evaluar la recuperación de la perfusión post-isquémica.

En este experimento, los compuestos de la invención son activos a dosis de 1 a 50 mg/kg/día. Como ejemplo, el compuesto 21 tiene actividad significativa a una dosis de 10 mg/Kg/día por vía subcutánea durante 7 días en el modelo de isquemia de la pata.

288

REIVINDICACIONES

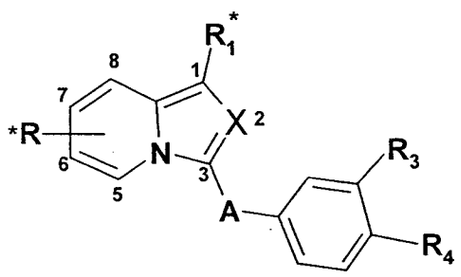
1. Compuestos agonistas de los receptores FGF que responden a la fórmula general:

$$M_1\text{-}L\text{-}M_2$$

en la que M_1 o M_2 idénticos o diferentes representan cada uno independientemente el uno del otro una unidad monómera M y L representa un grupo de unión que une M_1 y M_2 de manera covalente.

2. Compuestos agonistas de los receptores FGF según la reivindicación 1 caracterizados porque el mencionado grupo de unión L comprende de 1 a 25 eslabones.

3. Compuestos agonistas de los receptores FGF según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 caracterizados porque la mencionada unidad monómera responde a la fórmula general M siguiente:



en la que,

X representa N o C-R_2*,

A representa un radical -CO- o -SO_2-,

* indica el sitio de unión entre L y la unidad monómera M_1 por una parte y la unidad monómera M_2 por otra parte; estando situado dicho sitio de unión de cada unidad monómera M_1 o M_2 en uno de los sustituyentes R, R_1 o R_2,

R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxi o un radical de fórmula:

- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$
- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- $-O-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-O-Alk-NR_6R_7$
- -O-Alk-Ph
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- -NH-CO-Alk, o
- $-NH-CO_2-Alk$

en los que:

- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;
- R_6 y R_7 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- Alk representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;
- Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxi, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales $-COOR_5$;

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxi, un radical ciano, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical de fórmula:

- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$
- $-CO-NH-Alk-CO_2R_5$
- -CO-NH-Ph
- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- $-O-Alk-CO-NR_6R_7$

290

- -O-Alk-NR_6R_7
- -O-Alk-OR_5
- -O-Alk-Ph
- -O-Ph
- $-NR_6R_7$
- -NH-SO_2-Alk
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO-Alk-CO_2R_5
- -NH-CO-Alk-CO-NR_6R_7
- -NH-CO_2-Alk
- -NH-CO-Ph, o
- un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, o con uno o varios radicales $-CO_2R_5$ o $-CO-NR_6R_7$

en los que Alk, Ph, R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

R_2 representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales carboxi, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales hidroxi, con uno o varios radicales benciloxi, o con uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R_3 y R_4 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un radical hidroxi, un radical amino, un radical nitro o un radical de fórmula:

- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$
- -CO-NHOH
- -O-Alk
- -O-Alk-NR_6R_7
- -O-Alk-CO-NR_6R_7
- -NHOH

291

- $-NR_6R_7$
- $-N(R_8)-CO-Alk$
- $-N(R_8)-CO-CF_3$
- $-N(R_8)-CO-Ph$
- $-N(R_8)-CO_2-Alk$
- $-N(R_8)-SO_2-Alk$
- $-N(R_8)-CO-Alk-NR_6R_7$
- $-N(R_8)-SO_2-Alk-NR_6R_7$, o
- $-NH-Alk-R_6R_7$

en los que R_8 representa un átomo de hidrógeno o un radical $-Alk-COOR_5$ y Alk, R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

o bien R3 y R4 forman junto con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un ciclo de 6 eslabones que comprende un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo tal como oxígeno ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

4. Compuestos según la reivindicación 3, que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que A representa un radical -CO-.

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que :

$X = C-R_2$

R en las posiciones 6, 7 u 8 de la indolizina representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxi o un radical de fórmula:

- $-COOR_5$
- $-CO-NR_6R_7$
- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- $-O-Alk-NR_6R_7$
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- -NH-CO-Alk, o
- $-NH-CO_2-Alk$

292

en los que:

- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;
- R_6 y R_7 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- Alk representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;
- Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxi, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales $-COOR_5$;

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxi, un radical ciano o un radical de fórmula:

- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$
- $-CO-NH-Alk-CO_2R_5$
- -CO-NH-Ph
- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- $-O-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-O-Alk-NR_6R_7$
- $-O-Alk-OR_5$
- -O-Alk-Ph
- -O-Ph
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- -NH-CO-Alk
- $-NH-CO-Alk-CO_2R_5$
- $-NH-CO-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-NH-CO_2-Alk$
- -NH-CO-Ph, o

293

- un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, o con uno o varios radicales $-CO_2R_5$ o $-CO-NR_6R_7$ en los que Alk, Ph, R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

R_2 representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales carboxi o con uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical hidroxi, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical nitro, un radical de fórmula

- $-NR_6R_7$
- -NH-CO-Alk
- $-NH-SO_2$-Alk
- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$, o
- -CO-NHOH

en los que Alk, Ph, R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que :

$X = C-R_2$

R en las posiciones 6, 7 u 8 de la indolizina representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxi, un radical carboxi o un radical de fórmula:

- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$

294

- -O-Alk-CO-NR_6R_7
- -O-Alk-NR_6R_7
- -O-Alk-Ph
- -NR_6R_7
- -NH-SO_2-Alk, o
- -NH-CO-Alk

en los que:

- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;
- R_6 y R_7 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- Alk representa un radical alquilo o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;
- Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxi, con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales –$COOR_5$;

R_1 representa un átomo de halógeno, un radical hidroxi, un radical carboxi o un radical de fórmula:

- -O-Alk
- -O-Alk-CO_2R_5
- -O-Alk-Ph
- -O-Ph
- -NR_6R_7
- -NH-CO-Ph, o
- un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, o con uno o varios radicales -CO_2R_5 o -CO-NR_6R_7

en los que Alk, Ph, R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

295

R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan cada uno un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un radical hidroxi, un radical de fórmula $CO-NR_6R_7$, o un radical de fórmula $-NH-SO_2-Alk$ en los que Alk, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;
en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

7. Compuestos según la reivindicación 6, caracterizados porque,
R en las posiciones 6 u 8 de la indolizina representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxi;
R_1 representa un radical hidroxi o un radical de fórmula:

- -O-Alk
- -O-Alk-Ph
- $-NR_6R_7$, o
- -NH-CO-Ph

en los que Alk, Ph, R_6 y R_7 son tales como se han definido en la reivindicación 6.
R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;
R_3 representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical carboxi;
R_4 representa un radical amino;
en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que :

X = N;

R en las posiciones 5, 6, 7 u 8 de la imidazo[1,5-*a*]piridina representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxi o un radical de fórmula:

- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$

296

- -O-Alk
- -O-Alk-CO_2R_5
- -O-Alk-CO-NR_6R_7
- -O-Alk-NR_6R_7
- -O-Alk-Ph
- -NR_6R_7
- -NH-SO_2-Alk
- -NH-CO-Alk, o
- -NH-CO_2-Alk

en los que:

- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;
- R_6 y R_7 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- Alk representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;
- Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxi, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales –$COOR_5$;

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical ciano o un radical de fórmula:

- -CO_2R_5
- -CO-NH-Ph
- -NR_6R_7
- -NH-SO_2-Alk
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO_2-Alk
- -NH-CO-Ph, o
- un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de

297

carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, o con uno o varios radicales $-CO_2R_5$ o $-CO-NR_6R_7$ en los que Alk, Ph, R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical hidroxi, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical nitro, o un radical de fórmula

- $-NR_6R_7$
- -NH-CO-Alk
- $-NH-SO_2$-Alk
- $-CO_2R_5$
- $-CO-NR_6R_7$, o
- -CO-NHOH

en los que Alk, Ph, R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

o R3 y R4 forman junto con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un ciclo carbonado de 6 eslabones que comprende un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo tal como oxígeno;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

9. Compuestos según la reivindicación 8, que comprenden la unidad monómera de fórmula M en la que :

X = N;

R en las posiciones 6, 7 u 8 de la imidazo[1,5-*a*]piridina representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxi, un radical carboxi o un radical de fórmula:

- $-CO-NR_6R_7$
- -O-Alk
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- -O-Alk-Ph
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2$-Alk, o

298

- -NH-CO-Alk

en los que:

- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo;
- R_6 y R_7 idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- Alk representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono;
- Ph representa un radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales hidroxi, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono o con uno o varios radicales $-COOR_5$;

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical carboxi o un radical de fórmula:

- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO-Ph, o
- un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, o con uno o varios radicales $-CO_2R_5$ o $-CO-NR_6R_7$

en los que Alk, Ph, R_5, R_6 y R_7 son tales como se han definido a nivel del grupo R;

R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan cada uno un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un radical hidroxi o un radical de fórmula $CO-NR_6R_7$ o $-NH-SO_2-Alk$;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

10. Compuestos según la reivindicación 9, caracterizados porque,

299

R en la posición 8 de la imidazo[1,5-a]piridina representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxi o un radical carboxi,

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un radical de fórmula -NH-CO-Ph, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 átomos elegidos entre C, N, O, S, sustituido opcionalmente con uno o varios radicales $-CO_2R_5$,

en los que Alk, Ph, R_5 son tales como se han definido en la reivindicación 9;

R_3 representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical carboxi;

R_4 representa un radical amino;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

11. Compuestos agonistas de los receptores FGF según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 caracterizados porque M_1 es una unidad monómera de fórmula general M tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7 y M_2 es una unidad monómera de fórmula M tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11 en el que el grupo de unión L comprende de 8 a 20 eslabones ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12 caracterizados porque :

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R_1 o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R_2 o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R en su posición 8 o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R en su posición 7 o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 mediante el radical R en su posición 6 o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 por una parte mediante el radical R en su posición 8 y por otra parte mediante el radical R en su posición 7 ó 6, o;

300

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 por una parte mediante el radical R en su posición 7 y por otra parte mediante el radical R en su posición 6 o;

L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 por una parte mediante el radical R_2 y por otra parte mediante el radical R_1 o;

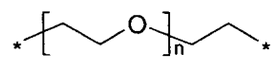
L conecta las 2 unidades monómeras M_1 y M_2 por una parte mediante el radical R_1 y por otra parte mediante el radical R en su posición 8;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

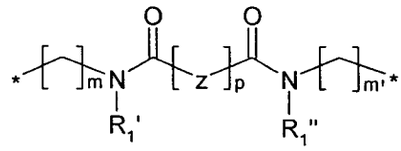
14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13 en el que L representa :

un radical alquileno lineal o ramificado de 2 a 25 átomos de carbono, un radical alquenilo lineal o ramificado de 2 a 25 átomos de carbono, o un grupo alquinilo lineal o ramificado de 2 a 25 átomos de carbono;

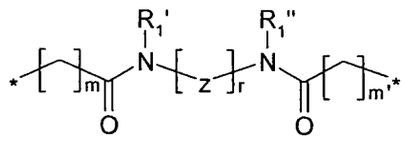
o un radical elegido entre las fórmulas:



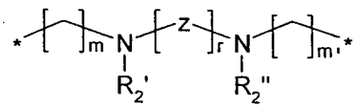
(A)



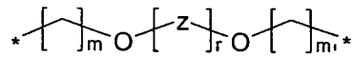
(B)



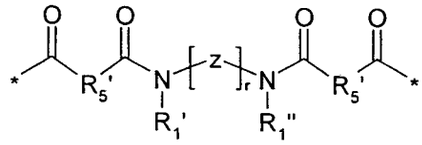
(C)



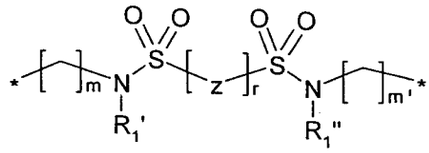
(D)



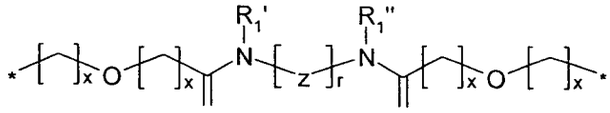
(E)



(F)



(G)



(H)

301

en las que

* indica el átomo de conexión de L con la unidad monómera M en uno de los sustituyentes R, R_1 o R_2;

Z representa una unión o un radical carbonilo o un radical alquileno lineal, ramificado o cíclico de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1 ó 2 radicales carbonilo, o bien un radical

- $-[CH_2]_s-[-CH-(CH_2)_q-OR_3']-[CH_2]_s-$
- $-[CH_2]_s-[-CH-(CH_2)_q-N\ R_3'R_4']-[CH_2]_s-$
- $-[CH_2-CH_2-O]_t-CH_2-CH_2-$
- fenilo o alquilfenilalquilo, estando el grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, o
- heteroarilo o alquilheteroarilalquilo, estando el grupo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono,

n representa un número entero de 1 a 7

m y m' son idénticos o diferentes y representan un número entero de 0 a 8

p representa un número entero de 0 a 11

r representa un número entero de 1 a 11

q representa un número entero de 0 a 5

s representa un número entero de 0 a 5

t representa un número entero de 0 a 5

x representa un número entero de 1 a 5

siendo m, m', n, p, r, s, t, x tales que el número de eslabones del grupo de unión L no excede de 25,

R_1' y R_1'' idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono,

R_2' y R_2'' idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo o un grupo sulfato,

R_1' y R_1'' así como R_2' y R_2'' pueden estar unidos opcionalmente para formar un ciclo,

R_3' y R_4' idénticos o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo, o

un grupo sulfato,

R_5' representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono.

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base, así como en forma de hidrato o de solvato.

15. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto que responde a la fórmula M_1-L-M_2, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 opcionalmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados.

16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15 útil en el tratamiento de la isquemia cardíaca, tratamiento de las enfermedades asociadas a un estrechamiento o a una obstrucción de las arterias o de las arteritas, tratamiento de las anginas de pecho, tratamiento de la tromboangeítis obliterante, tratamiento de la aterosclerosis, tratamiento de la inhibición de la restenosis después de angioplastia o endoarterectomía, tratamiento de la cicatrización, tratamiento para la regeneración muscular, tratamiento para la supervivencia de los mioblastos, tratamiento de la nocicepción y tratamiento del dolor crónico, tratamiento de la neuropatía periférica, tratamiento para mejorar la supervivencia del transplante de páncreas bioartificial en el paciente diabético, tratamiento de disminución del colesterol asociada a una disminución de la adiposidad, tratamiento para mejorar la revascularización de injertos y la supervivencia de injertos, tratamiento de la degeneración retiniana, tratamiento de la retinitis pigmentaria, tratamiento de la osteoartritis, tratamiento de la pre-eclampsia, tratamiento de las lesiones vasculares y del síndrome de distrés respiratorio agudo, tratamiento de la protección ósea, o tratamiento de la protección de los folículos pilosos.

17. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades que necesitan una activación de los receptores FGF.

18. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de la isquemia cardíaca, tratamiento de las enfermedades asociadas a un estrechamiento o a una obstrucción de las arterias o de las arteritas, tratamiento de las anginas de pecho, tratamiento de la tromboangeítis obliterante, tratamiento de la aterosclerosis, tratamiento de la inhibición de la restenosis después de angioplastia o endoarterectomía, tratamiento de la cicatrización, tratamiento para la regeneración

303

muscular, tratamiento para la supervivencia de los mioblastos, tratamiento de la nocicepción y tratamiento del dolor crónico, tratamiento de la neuropatía periférica, tratamiento para mejorar la supervivencia del transplante de páncreas bioartificial en el paciente diabético, tratamiento de disminución del colesterol asociada a una disminución de la adiposidad, tratamiento para mejorar la revascularización de injertos y la supervivencia de injertos, tratamiento de la degeneración retiniana, tratamiento de la retinitis pigmentaria, tratamiento de la osteoartritis, tratamiento de la pre-eclampsia, tratamiento de las lesiones vasculares y del síndrome de distrés respiratorio agudo, tratamiento de la protección ósea, o tratamiento de la protección de los folículos pilosos.

19. Proceso de preparación de un compuesto de fórmula M_1-L-M_2 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende la reacción de al menos una unidad monómera de fórmula M-W con un reactivo de fórmula U-L-U',
siendo M y L tales como se han definido en las reivindicaciones 3 a 14,
siendo U y U' idénticos o diferentes
representando W y U así como W y U' cada uno un grupo funcional capaz de reaccionar entre sí para formar un enlace covalente del tipo C-C, C-O, C-N, C-C o C-S, estando W situado en uno de los sustituyentes R, R_1 o R_2 tales como se han definido en las reivindicaciones 3 a 11.

20. Proceso de preparación según la reivindicación 19, caracterizado porque W y U así como W y U' representan un grupo amino, hidroxilo, carboxi, amido, carbamato, halógeno, cloruro de sulfonilo, cloruro de ácido, fluoruro de ácido, éster borónico o un ácido borónico.

21. Proceso de preparación según la reivindicación 20, que comprende la reacción de dichas unidades monómeras de fórmula M-W, representando o presentando R, R_1, R_2, R_3 o R_4 un ácido carboxílico, y representando o presentando R o R_1 un grupo amino, con un agente de sililación y una base débil, una reacción de acilación utilizando un agente diacilante y una base débil e hidrólisis en medio ácido.

22. Compuesto de fórmula M_1-L-M_2 como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14, cuyos nombres son los siguientes :

- Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis[oxi(1-metoxi-2-

metilindolizin-8,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica del diácido 3,3'-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis{oxi[3-(4-amino-3-metoxibenzoil)imidazo[1,5-a]piridin-8,1-diil]})benzoico

- Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-6,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano-1,17-diilbis[oxi(1-metoxi-2-metilindolizin-6,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosano-1,20-diilbis[oxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilenmetilenoxi(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{octano-1,8-diilbis[oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{(1,4-dioxobutano-1,4-diil)bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{carbonil bis[iminoetano-2,1-diiloxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{propano-1,3-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{butano-1,4-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-4,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilencarbonilimino(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxi-4,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{etano-1,2-diilbis[oxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{oxibis[etano-2,1-diiloxietano-2,1-diiloxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-3,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica de 3,3'-{hexano-1,6-diilbis[imino(2-oxoetano-2,1-diil)oxi-4,1-fenilen(2-metilindolizin-1,3-diil)carbonil]}bis(ácido 6-aminobenzoico)

- Sal disódica del diácido 2-amino-5-[(1-{[3-(2-{[2-({[3-({[3-(4-amino-3-carboxibenzoil)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-il]amino}carbonil)fenoxi]acetil}amino)etil]amino}-2-oxoetoxi)benzoil]amino}-2-metilindolizin-3-il)carbonil]benzoico

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

306

International application No
PCT/FR2007/000051

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/435 A61P9/00 A61P11/00 C07D519/00

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/084956 A (SANOFI-SYNTHELABO; BADORC, ALAIN; BONO, FRANCOISE; BORDES, MARIE-FRANC) 16 October 2003 (2003-10-16) cited in the application the whole document	1-22
A	WO 2005/028476 A (SANOFI-AVENTIS; ALCOUFFE, CHANTAL; BADORC, ALAIN; BONO, FRANCOISE; BOR) 31 March 2005 (2005-03-31) cited in the application the whole document	1-22

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 June 2007	19/06/2007

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

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/000051

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

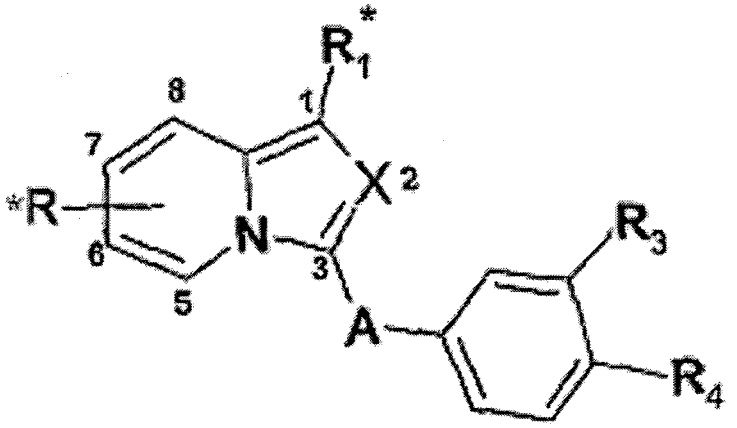
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ROTARU ET AL.: "Synthesis of New Non-Symmetrical Substituted 7,7'-Bisindolizines by the Direct Reaction of 4,4'-Bipyidinium-Ylides with Dimethyl Acetylenedicarboxylate" J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 41, 2004, pages 893-897, XP002395674 page 894; compounds 25-30	1-22
A	SEED B: "MAKING AGONISTS OF ANTAGONISTS" CHEMISTRY AND BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY, LONDON, GB, vol. 1, no. 1, 1994, pages 125-129, XP008007292 ISSN: 1074-5521 cited in the application the whole document	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

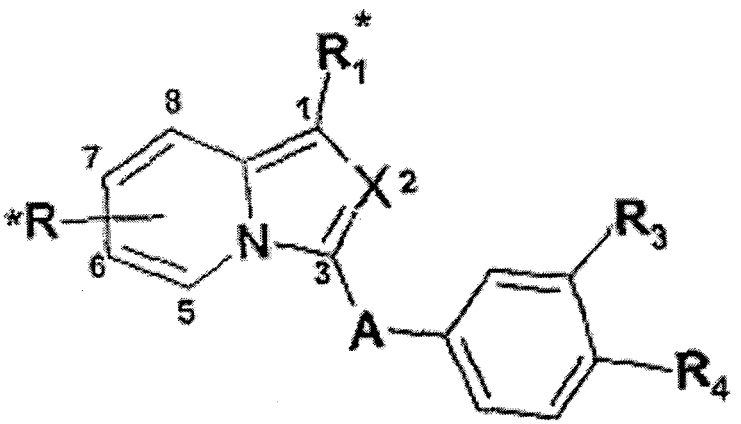
Information on patent family members

International application No
PCT/FR2007/000051

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03084956 A	16-10-2003	AT 304013 T	15-09-2005
		AU 2003240984 A1	20-10-2003
		BR 0309026 A	09-02-2005
		CA 2476056 A1	16-10-2003
		CN 1649867 A	03-08-2005
		DE 60301570 D1	13-10-2005
		DE 60301570 T2	18-05-2006
		DK 1495023 T3	27-12-2005
		EP 1495023 A1	12-01-2005
		ES 2247540 T3	01-03-2006
		FR 2838123 A1	10-10-2003
		HR 20040912 A2	31-12-2004
		IS 7413 A	19-08-2004
		JP 2005532286 T	27-10-2005
		MA 27297 A1	02-05-2005
		MX PA04009639 A	13-07-2005
		NZ 534786 A	30-06-2006
		UA 78016 C2	15-02-2007
		US 2005203126 A1	15-09-2005
		YU 86404 A	15-12-2006
WO 2005028476 A	31-03-2005	AR 047486 A1	25-01-2006
		EP 1664047 A1	07-06-2006
		FR 2859997 A1	25-03-2005
		JP 2007505867 T	15-03-2007
		US 2006199962 A1	07-09-2006



(I)



(I)

Lista de actividades

La lista de actividades corresponde a una "lluvia de ideas"

Las actividades se deben definir de una manera muy clara y concreta. En ocasiones basta una o dos palabras para definir una actividad.

Para realizar la lista de actividades nos podemos ayudar en los siguientes criterios:

- **Localización del trabajo:** toda actividad que se desarrolle en un sitio diferente debe definirse como una actividad diferente.
- **Responsabilidad del trabajo:** Toda actividad que se desarrolle por persona diferente debe definirse como actividad diferente

Secuencia de actividades

La secuencia, nos indica el orden de prelación de una actividad en relación con las demás. Para realizar el análisis de la secuencia de cada una de las actividades debemos contestar a la pregunta ¿ cómo lo vamos a hacer?

Actividad que precede: Es aquella que debe estar terminada inmediatamente antes de la actividad que estoy analizando.

Actividad que sigue: Es aquella que debe iniciarse inmediatamente después de la actividad que estoy analizando.

Actividad simultánea: Es aquella que puede desarrollarse al mismo tiempo que la actividad que estoy analizando.

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

311

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-071842- -00000-0000

Fecha: 2008-07-11 16:48:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 311

NIT : 800176089

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 52,331
FECHA : JULIO 1 DE 2008

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678329	01/07/2008	34,795,000.00

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

NT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

Cdo 14775-841-069-9

312

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-071842- -00000-0000

Fecha: 2008-07-11 16:48:36 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 311

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha Julio 11-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia