



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

07-7762

54 TITULO

NUEVOS DERIVADOS DE UREA CICLICOS, SU PREPARACION

Y SU USO FARMACEUTICO COMO INHIBIDORES DE QUINASA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/513, 31/515, 31/4138

71 SOLICITANTE

AVENTHIS PHARMA S A

DOMICILIO

92160 ANTONY FRANKA

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C C 438 019 de Usaquén

22 BOGOTA, D C ,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

RECEIVED
7 de OCT 02
SC 007-01 de 17 8 0 Dep 020 NUELREAL UNES
PATENTE Y
ALIANCIA
PRESENTACION
F 12 08

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE****1**☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I☐ Capítulo II**2****SOLICITANTE
(71)**Nombre **AVENTIS PHARMA S A** sociedad
constituida y existente bajo las leyes
FranciaDirección **20 Avenue Raymond Aron
F-92160 Antony
Francia**Domicilio **F-92160 Antony
Francia****IDENTIFICACIÓN**C C ☐ NIT ☐C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Numero _____

3**REPRESENTANTE
APODERADO**Nombre **EMILIO FERRERO**
Dirección **Carrera 4 No 72 35**
Teléfono **347 38 11**
Fax **211 86 50**
E-mail **clientes@camyp.com.**
Domicilio **Bogotá Colombia****IDENTIFICACIÓN**C C ☒ NIT ☐C E ☐ Otro ☐

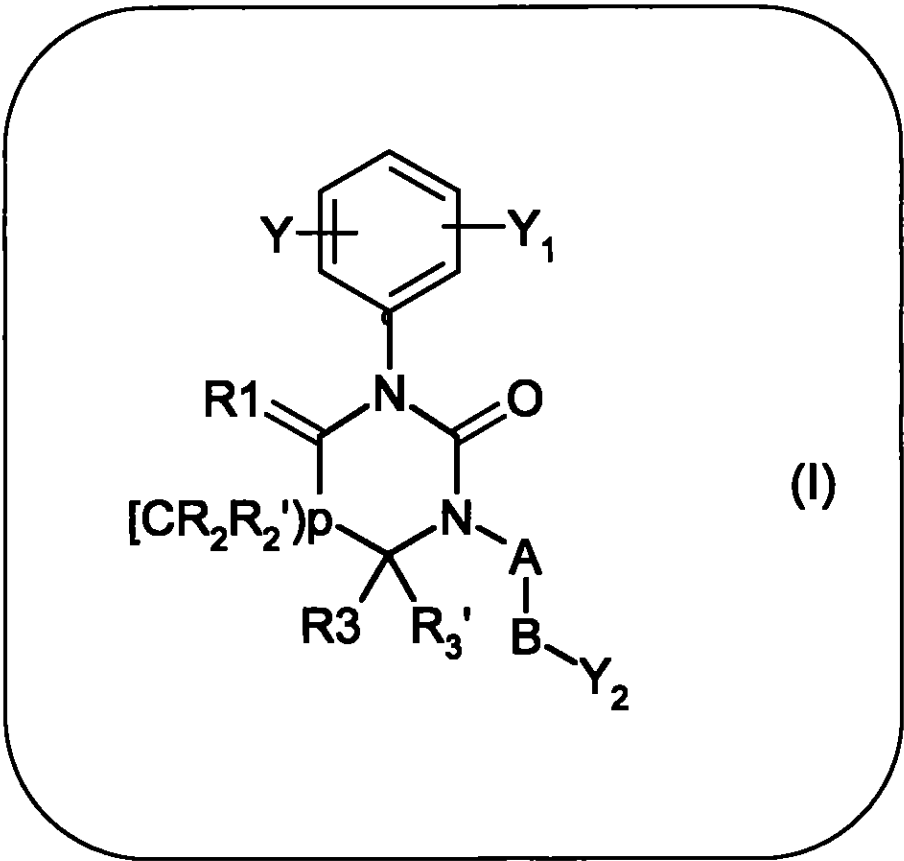
Cual _____

Numero **438 019** T P **31 929****4****INVENTOR (ES)
(72)****1 Hartmut STROBEL**
Erlenweg 22
65835 Liederbach
República Federal de Alemania**2 Sven RUF**
Parkstrasse 9
65439 Flörsheim
República Federal de Alemania**3 Dominique LESUISSE**
11 Rue des Fédérés
F-93100 Montreuil
Francia**4. Conception NEMECEK**
65 Rue Maurepas
F 94320 Thiais
Francia**5 Youssef EL-AHMAD**
11 Avenue de Verdun
F-94000 Creteil
Francia**6 Jacques MAUGER**
7674 North Andover Street
Tucson
Arizona 85704
Estados Unidos de América**7 Stefan GUESSREGEN**
An der Laach 12
65205 Wiesbaden
República Federal de Alemania**8 Kurt RITTER,**
Gutzkowstrasse 2
60594 Frankfurt Am Main
República Federal de Alemania**9 Jean Luc MALLERON**
2 Allée Reinor
F-91460 Marcoussis
Francia**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No **PCT/EP2005/008722**Fecha **25 de Julio de 2005**Publicación Internacional No **WO 2006/010643 A1**Fecha **02 de Febrero de 2006**

6 Título (54) DERIVADOS DE UREA CICLICOS SUSTITUID S, SU PREPARACIÓN Y SU USO FARMACÉUTICO C M INHIBIDORES DE QUINASA			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/06			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐		(33) País de Ongen FR	(32) Fecha 27 de Julio de 2004
(31) Numero de Solicitud 04291903 5			
9 Comprobante de pago No		Fecha	
10 Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482 000 oo ☐ Comprobante de pago por reivindicación de priondad ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica ☒ Poderes si fuere el caso ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante ☐ Declaraciones ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos) ☒ 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 ☒ 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 ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA


C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

OCB

4

DOCUMENTOS ANEXOS

- 1 ☒ **Publicación Internacional WO 2006/010643 A1**
Páginas en el idioma original 55
Páginas en español 74
Reivindicaciones Numero (s) 43
Figuras Número (s)
- 2 ☒ **Forma PCT/ISA/210 Informe Internacional de Búsqueda**
- 3 ☒ **Extracto de publicación**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4 N 72-35

BOGOTÁ - COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

Pour brevets, modèles d'utilité, dessins industriels, marques de fabrique, de service, noms commerciaux, enseignes, slogans

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, de servicio, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

REPRESENTATION ET POUVOIR

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 de signos industriales, registro de marcas de fábrica, colectivas, defensas de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas 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, oposición, cancelación administrativa y judicial, nulidad medidas cautelares, concesión de licencias, tutela de la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promuevan o se nos promuevan y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso desistiendo, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiales.

Je soussigné M. HUBERT POMMERY

Notaire à Paris

Certifie matériellement

la nature de

Madame Magali LE PENNEC

Apposée sur le présent document

Signé le/Dado y firmado hoy 31 octobre 2000

à/en Antony

AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

Signature

© CAVELIER ABOGADOS

WPPODERE-6 (MINUTA N 1211320)

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

Magali LE PENNEC

1007 2007

COMO NOTARIO SEYTO (E) DEL CIRCULO
DE SOLITA, NASO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 ENE 2007
PAULO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS FRANCIA

No. 4576

París Noviembre 30 de 2000

El suscrito Cónsul General de Colombia en París vistos los documentos presentados por los interesados

CERTIFICA

Que el señor Richard REQUENA quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado

Que la compañía AVENTIS PHARMA S A es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas

Que la señora Magali LE PENNEC quien en su calidad de Apoderada de la compañía otorga el poder precedente está legal y expresamente facultada para hacerlo

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento

Alejandro Borda Rojas
Cónsul General

24 ENE 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Pagado Impuesto de Timbre por valor de US\$7 00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Pagados Derechos Consulares por valor de US\$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Total US\$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Instrucción Oficial No.
JEAN JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOES ESPAROL
Res. Minutaria No. 2680/91

264/00

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

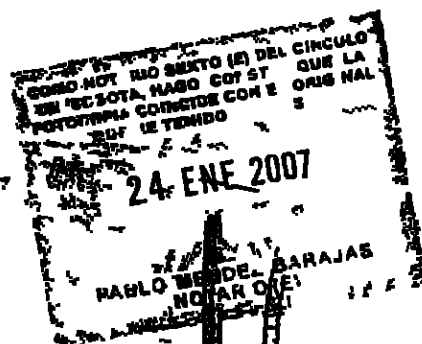
7000 DEC 12 A 18-24

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

608553

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



7

Dado en Antony el 31 de octubre del 2000 Firma ilegible de Magali LE PENNEC

Legalización de la firma Magali LE PENNEC por el Señor Hervé Pommery Notario en París Firma del Notario

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores Hace constar que la presente
certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa Por el
Ministro y por delegación Firmado (ilegible) Richard Requena

CONFIRMAO EN UN SEGUNDO
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO LA VISTA
e, Richard Requena
24 ENE 2007
tenores del 29 de noviembre
010 PABLO MENDOZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Traducción Oficial No. 6
JEAN JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCS ESPAROL
Rta. Municipal No. 2680/91

264/00

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación por parte del Consulado General de Colombia en París Francia No 4576 del 30 de noviembre del año 2000 de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia Además certifica la existencia y representación de la compañía AVENTIS PHARMA S.A. y certifica que la Señora Magali LE PENNEC desempeña el cargo de Apoderada de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder Sello del Consulado General de Colombia en París Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US\$22 oo) Sello y firma del Cónsul General Alejandro Borda Rojas

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No 608553 del 12 de diciembre del año 2000 Firma y sello del Jefe de legalizaciones

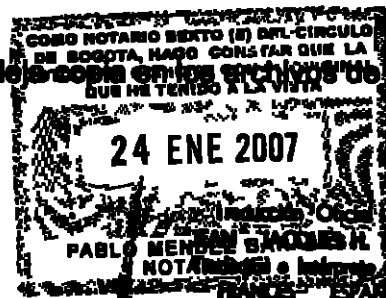
Es traducción fiel y completa de la cual se dejó copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito

Traducción oficial No 264/00

Colo 12457-801-001 7

Traductor Jean-Jacques Turpin

Santafé de Bogotá D C 14 de diciembre del año 2000



Rsa. Minuteros No. 2480/91

264/00

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE
 BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA,3) ANTERIOR(ES) FIR-
 MA(S) PUESTA(S) POR _____

 IDENTIFICADOS CON C C No.(s) _____

 ES(SON) AUTENTICA(S)
 SANTA FE DE BOGOTA, 15 DIC. 2000



NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL NOTARIO

2000 DIC 18

JEFE DE LEGALIZACIONES
 SANTA FE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES

495453

COYA FIRMADA PARECE EN LA
 DOCUMENTO DE S.M.P.E.N.A.
 LAS FIRMAS MENCIONADAS.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
 DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE HE TENIDO LA VIS A
 24 ENE 2007
 PABLO MENDEZ BARAJA
 NOTARIO (E)

9

CAVELIER

ABOGAD S

•

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 N 72 35
BOGOTA 8 COLOMBIA

WEB SITE www.cavelli -abogados m
E MAIL cavelli @colomsat net co

TELEFONO (57)(1) 347 3611
TELEFAX (57)(1) 217 9211 (57)(1) 310 4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E S D

Poderdante AVENTIS PHARMA S A

Poder conferido el 31-10-2000

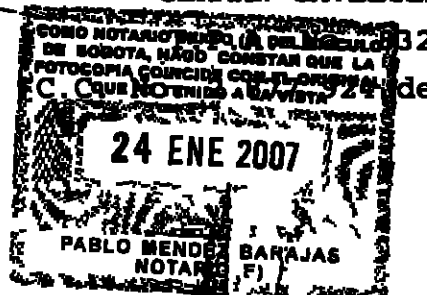
Yo GERMAN CAVELIER obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO Abogado con Tarjeta Profesional No 31 929 con todas las facultades que me fueron conferidas

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

Señor Jefe



GERMAN CAVELIER



de Bogotá

Acepto



EMILIO FERRERO

T P A N 31 929

C C No 438 019 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECUPERO Y PRESENTACIÓN PERSONAL

09 NOV 2000

Notaría de Bogotá D.C.

A MI JUAN MANUEL BOTERO M. DINA

N.º 161 SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Conpareció(eron) personalmente

German
Cavelier y Gantio
Ferrero

quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

72 877 924 Bta
CC # 438 019 4529

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

TP # 832
TP # 31 929

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
el contenido del mismo es cierto
y constancia se firma esta diligencia

German

German

NOTARIO SEXTO (E) DEL CÍRCULO
DE BOGOTÁ. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A VISTA
24 ENE 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)



1. 2014 年 12 月 31 日，甲公司“应付账款”科目贷方余额为 200 万元，其中 180 万元为 2014 年 12 月 31 日尚未到期的应付账款；20 万元为 2014 年 12 月 31 日已经到期的应付账款。2015 年 1 月 1 日，甲公司“应付账款”科目贷方余额为 220 万元，其中 200 万元为 2015 年 1 月 1 日尚未到期的应付账款；20 万元为 2015 年 1 月 1 日已经到期的应付账款。2015 年 1 月 1 日，甲公司“应付账款”科目贷方余额为 220 万元，其中 200 万元为 2015 年 1 月 1 日尚未到期的应付账款；20 万元为 2015 年 1 月 1 日已经到期的应付账款。

WO 2006/010643 A1

$$\begin{array}{c}
 \text{Y} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Y}_1 \\
 | \\
 \text{N} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{R}_1 \text{C} = \text{C} \quad \text{O} \\
 | \quad \quad | \\
 \text{[CR}_2\text{]}_p \quad \text{N} \\
 | \quad \quad | \\
 \text{R}_3 \quad \text{R}_3 \\
 | \quad \quad | \\
 \text{A} \quad \text{B} \text{---} \text{Y}_2
 \end{array}
 \quad (I)$$

SUBSTITUTED CYCLIC UREA DERIVATIVES PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF AS KINASE INHIBITORS

The present invention relates to novel substituted cyclic
5 urea derivatives to a process for preparing them to
their use as medicinal products to pharmaceutical
compositions containing them and to the pharmaceutical
use of such derivatives for preventing and treating
complaints that may be modulated by inhibiting the
10 activity of protein kinases

The present invention relates to novel substituted cyclic
urea derivatives that are substituted with heterocycles
and have inhibitory effects on protein kinases

The products of the present invention may thus be used
15 especially for preventing or treating complaints capable
of being modulated by inhibiting the activity of protein
kinases

The inhibition and regulation of protein kinases
especially constitute a powerful new mechanism of action
20 for treating a large number of solid tumours

Such complaints that the products of the present patent
application can treat are thus most particularly solid
tumours

Such protein kinases belong especially to the following
25 group

IGF1 Raf EGF PDGF VEGF Tie2 KDR Flt1-3 FAK Src
Abl ckit cdk1-9 Aurora1-2 cdc7 Akt Pdk S6K Jnk
IR FLK-1 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 FGFR5 PLK Pyk2
CDK7 CDK2 et EGFR

Such protein kinases belong more especially to the following group IGF1 cdc7 Auroral-2 Src Jnk FAK KDR IR Tie2 CDK7, CDK2 et EGFR

The protein kinase IGF1-R (Insulin Growth Factor-1 Receptor) is particularly indicated

The protein kinase FAK is also indicated

The protein kinase AKT is also indicated

The present invention thus relates particularly to novel inhibitors of the IGF-1R receptor that may be used for oncology treatments

The present invention also relates to novel FAK receptor inhibitors that may be used for oncology treatments

The present invention also relates to novel AKT receptor inhibitors that may be used for oncology treatments

Cancer remains a disease for which the existing treatments are clearly insufficient. Certain protein kinases especially including IGF-1R (Insulin Growth Factor 1 Receptor) play an important role in many cancers. The inhibition of such protein kinases is potentially important in the chemotherapy of cancers especially for suppressing the growth or survival of tumours. The present invention thus relates to the identification of novel products that inhibit such protein kinases

Protein kinases participate in signalling events that control the activation growth and differentiation of cells in response either to extracellular mediators or to changes in the environment. In general these kinases belong to two groups those that preferentially phosphorylate serine and/or threonine residues and those

that preferentially phosphorylate tyrosine residues [S K Hanks and T Hunter FASEB J 1995 9 pages 576-596] The serine/threonine kinases are for example the isoforms of the protein kinases C [A C Newton J Biol Chem 1995 270 pages 28495-28498] and a group of cycline-dependent kinases for instance cdc2 [J Pines Trends in Biochemical Sciences 1995 18 pages 195-197] Tyrosine kinases comprise growth factor receptors for instance the epidermal growth factor (EGF) receptor [S Iwashita and M Kobayashi Cellular Signalling 1992 4 pages 123-132] and cytosol kinases for instance p56lck p59fyn and ZAP-70 and the kinases csk [C Chan et al Ann Rev Immunol 1994 12 pages 555-592]

Abnormally high levels of kinase protein activity have been implicated in many diseases resulting from abnormal cellular functions This may arise either directly or indirectly from a dysfunction in the mechanisms for controlling the kinase activity linked for example to a mutation an overexpression or an inappropriate activation of the enzyme or an over- or underproduction of cytokines or of growth factors also involved in the transduction of the signals upstream or downstream of the kinases In all these cases a selective inhibition of the action of the kinases offers hope of a beneficial effect

The type 1 receptor for the insulin-like growth factor (IGF-I-R) is a transmembrane receptor with tyrosine kinase activity which binds firstly to IGF1 but also to IGFII and to insulin with lower affinity The binding of IGF1 to its receptor results in oligomerization of the receptor the activation of tyrosine kinase

intermolecular autophosphorylation and the phosphorylation of cell substrates (main substrates IRS1 and Shc) The receptor activated by its ligand induces mitogenic activity in normal cells However IGF-I-R
5 plays an important role in "abnormal" growth

Several clinical reports underline the important role of the IGF-I route in the development of human cancers

IGF-I-R is often found overexpressed in many types of tumour (breast colon lung sarcoma etc) and its
10 presence is often associated with a more aggressive phenotype

High concentrations of circulating IGF1 are strongly correlated with a risk of prostate cancer, lung cancer and breast cancer

15 Furthermore it has been widely documented that IGF-I-R is necessary for establishing and maintaining the transformed phenotype in vitro as in vivo [Baserga P Exp Cell Res 1999 253 pages 1-6] The activity of IGF-I-R is essential for the transformation
20 activity of several oncogenes EGFR PDGFR the late T antigen of the SV40 virus activated Ras Raf and

The expression of IGF-I-R in normal fibroblasts induces a neoplastic phenotype which may then result in the formation of a tumour in vivo The expression of IGF-I-R
25 plays an important role in substrate-independent growth IGF-I-R has also been shown to be a protector in chemotherapy-induced and radiation-induced apoptosis and cytokine-induced apoptosis Furthermore the inhibition of endogenous IGF-I-R with a negative dominant the
30 formation of a triple helix or the expression of an antisense sequence brings about suppression of the

transforming activity *in vitro* and reduction of tumour growth in animal models

Among the kinases for which a modulation of the activity is desired FAK (Focal Adhesion kinase) is also a
5 preferred kinase

FAK is a cytoplasmic tyrosine kinase that plays an important role in transducing the signal transmitted by the integrins a family of heterodimeric receptors of cellular adhesion FAK and the integrins are colocalized
10 in perimembrane structures known as adhesion plaques It has been shown in many cell types that the activation of FAK and its phosphorylation on tyrosine residues and in particular its autophosphorylation on tyrosine 397 were dependent on the binding of the integrins to their
15 extracellular ligands and thus induced during cellular adhesion [Kornberg L et al J Biol Chem 267(33) 23439-442 (1992)] The autophosphorylation on tyrosine 397 of FAK represents a binding site for another tyrosine kinase Src via its SH2 domain [Schaller et al Mol
20 Cell Biol 14 1680-1688 1994 Xing et al Mol Cell Biol 5 413-421 1994] Src can then phosphorylate FAK on tyrosine 925 thus recruiting the adapter protein Grb2 and inducing in certain cells activation of the ras and MAP kinase pathway involved in controlling cellular
25 proliferation [Schlaepfer et al Nature 372 786-791 1994 Schlaepfer et al ~~Prog~~ Biophy Mol Biol 71 435-478 1999 Schlaepfer and Hunter J Biol Chem 272 13189-13195 1997]

The activation of FAK can thus induce the jun NH2-
30 terminal kinase (JNK) signalling pathway and result in the progression of the cells to the G1 phase of the

cellular cycle [Oktay et al J Cell Biol 145 1461-1469 1999] Phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3-kinase) also binds to FAK on tyrosine 397 and this interaction might be necessary for the activation of PI3-kinase [Chen and Guan Proc Nat Acad Sci USA 91 10148-10152 1994 Ling et al J Cell Biochem 73 533-544 1999] The FAK/Src complex phosphorylates various substrates for instance paxillin and p130CAS in fibroblasts [Vuori et al Mol Cell Biol 16 2606-2613 1996]

10 The results of numerous studies support the hypothesis that FAK inhibitors might be useful in treating cancer. Studies have suggested that FAK might play an important role in *in vitro* cell proliferation and/or survival. For example in CHO cells certain authors have demonstrated

15 that the overexpression of p125FAK induces an acceleration of the G1 to S transition suggesting that p125FAK promotes cellular proliferation [Zhao J-H et al J Cell Biol 143 1997-2008 1998]. Other authors have shown that tumour cells treated with FAK antisense

20 oligonucleotides lose their adhesion and go into apoptosis (Xu and al Cell Growth Differ 4 413-418 1996). It has also been demonstrated that FAK promotes the migration of cells *in vitro*. Thus fibroblasts that are deficient for the expression of FAK ("knockout mice

25 for FAK) show a rounded morphology and deficiencies in cell migration in response to chemotactic signals and these defects are suppressed by reexpression of FAK [DJ Sieg et al J Cell Science 112 2677-91 1999]. The overexpression of the C-terminal domain of FAK (FRNK)

30 blocks the stretching of adherent cells and reduces cellular migration *in vitro* [Richardson A and Parsons J T Nature 380 538-540 1996]. The overexpression of

FAK in CHO or COS cells or in human astrocytoma cells promotes migration of the cells. The involvement of FAK in promoting the proliferation and migration of cells in numerous cell types *in vitro* suggests the potential role of FAK in neoplastic processes. A recent study has effectively demonstrated the increase in the proliferation of tumour cells *in vivo* after induction of the expression of FAK in human astrocytoma cells [Cary L A et al J Cell Sci 109 1787-94 1996 Wang D et al J Cell Sci 113 4221-4230 2000]. Furthermore immunohistochemical studies on human biopsies have demonstrated that FAK is overexpressed in prostate cancer breast cancer thyroid cancer cancer of the colon melanoma brain cancer and lung cancer the level of expression of FAK being directly correlated to the tumours having the most aggressive phenotype [Weiner TM et al Lancet 342 (8878) 1024-1025 1993 Owers et al Cancer Research 55 2752-2755 1995 Maung H et al Oncogene 18 6824-6828 1999 Wang D et al J Cell Sci 113 4221-4230 2000].

Protein kinase AKT (also known as Pk3) and phosphoinositide 3-kinase (PI3K) are involved in a cell signalling pathway that transmits signals for growth factors activating membrane receptors.

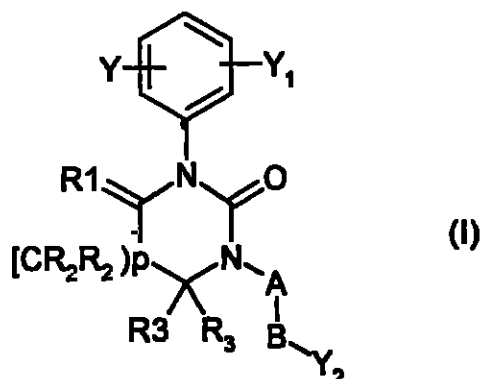
This transduction pathway is involved in numerous cellular functions - regulation of apoptosis control of transcription and translation glucose metabolism angiogenesis and mitochondrial integrity. First identified as an important component of insulin-dependent signalling pathways regulating metabolic responses serine/threonine kinase AKT was then identified as a

mediator playing a key role in survival induced with growth factors. It has been shown that AKT can inhibit death by apoptosis induced by various stimuli in a certain number of cell types and tumour cells. In accordance with these findings, it has been shown that AKT can by phosphorylation of given serine residues inactivate BAD, GSK3 β , caspase-9 and Forkhead transcription factor and can activate IKK α and e-NOS. It is interesting to note that the protein BAD is found hyper-phosphorylated in 11 human tumour cell lines out of 41 studied. Furthermore, it has been shown that hypoxia modulates the induction of VEGF in cells transformed with Ha-ras by activating the PI3K/AKT pathway and by involving the binding sequence of the HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) transcription factor known as HRE for "hypoxia-responsive element".

AKT plays a very important role in cancer pathologies. The amplification and/or overexpression of AKT has been reported in many human tumours, for instance gastric carcinoma (amplification of AKT1), ovary carcinoma, breast carcinoma or pancreatic carcinoma (amplification and overexpression of AKT2) and breast carcinomas deficient in oestrogen receptors and also androgen-independent prostate carcinomas (overexpression of AKT3). Furthermore, AKT is constitutively activated in all the PTEN (-/-) tumours, the PTEN phosphatase being deleted or inactivated by mutations in many types of tumours, for instance carcinomas of the ovary, of the prostate, of the endometrium, glioblastomas and melanomas. AKT is also involved in the oncogenic activation of bcr-abl (references: Khawaja A, Nature 1999, 401, 33-34; Cardone et al, Nature 1998, 391, 1318-1321; Kitada S et al, Am

J Pathol 1998 Jan 152(1) 51-61 Mazure NM et al
 Blood 1997 90 3322-3331 Zhong H et al Cancer Res
 2000 60 1541-1545)

One subject of the present invention is the products of
 5 general formula (I)



in which R1 represents O or NH

p represents an integer from 0 to 2

Y and Y1 which may be identical or different are such
 10 that one from among Y and Y1 is chosen from alkyl
 containing 1 to 7 carbon atoms optionally substituted
 with one or more radicals which may be identical or
 different chosen from halogen atoms, cycloalkyl alkoxy
 heterocycloalkylalkoxy free or esterified carboxyl and
 15 hydroxyl radicals

3- to 7-membered cycloalkyl optionally substituted with
 one or more radicals, which may be identical or
 different chosen from fluorine atoms and alkyl radicals
 containing 1 to 3 carbon atoms

20 alkylamino optionally substituted with one or more
 halogen atoms

dialkylamino optionally substituted with one or more

radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and alkoxy radicals and in which the two alkyl residues may optionally form together with the nitrogen atom to which they are attached a 4- to 10-
 5 membered heterocycle optionally containing one or more other hetero atoms which may be identical or different chosen from O N NR4 and S and optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy
 10 radicals phenylalkylamino optionally substituted on alkyl or phenyl arylmercapto or heteroarylmercapto optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals optionally substituted
 15 phenyl S(O)nNR5R6 SO2-NH(alk) SO2-alkyl and NH-CO-alk with alkyl optionally substituted

and the other from among Y and Y1 is chosen from these same values and in addition from the following values hydrogen halogen hydroxyl nitro CN SF5 NR6
 20 optionally substituted alkyl alkenyl and all optionally substituted aryl and heteroaryl O-a - O-alkynyl O-cycloalkyl S(O)n-alkyl S(O)n-alk-1 S(O)n-alkynyl S(O)n-cycloalkyl S(O)nNR5R6 ree salified or esterified carboxyl and CONR5R6

25 p represents the integers 0 1 and 2

R2 R2 R3 and R3 which may be identical or different represent hydrogen halogen, alkyl alkenyl alkynyl cycloalkyl cycloalkylalkyl aryl and heteroaryl all optionally substituted or alternatively two of the
 30 residues R2 R2 R3 and R3 form together with the carbon atom(s) to which they are attached a carbocyclic

or heterocyclic radical these radicals being 3- to 10-membered and the heterocyclic radical containing one or more hetero atoms chosen from O S N and NR₄ all these radicals optionally being substituted

5 A represents a single bond an alkylene radical an alkenyl radical alkynyl CO SO₂ O NH NH-alkyl

B represents a saturated or unsaturated monocyclic or bicyclic heterocyclic radical containing one or more hetero atoms which may be identical or different chosen
10 from O S N and NR₄ optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different chosen from the values of Y₂

Y₂ represents hydrogen halogen hydroxyl cyano alkyl alkoxy cycloalkyl heterocycloalkyl aryl heteroaryl
15 -O-alkenyl -O-alkynyl -O-cycloalkyl -S(O)n-alkyl
-S(O)n-alkenyl -S(O)n-alkynyl S(O)n-cycloalkyl COOR₁₃
-OCOR₁₃ NR_{5R6} CONR_{5R6} S(O)n-NR_{5R6} -NR₁₀-CO-R₁₃
-NR₁₀-SO₂-R₁₃ NH-SO₂-NR_{5R6} -NR₁₀-CO-NR_{5R6} -NR₁₀-CS-
NR_{5R6} and -NR₁₀-COOR₁₃ all these radicals being
20 optionally substituted

R₄ represents a hydrogen atom or an alkyl alkenyl cycloalkyl alkylCO alkylSO₂ or aryle all optionally substituted

R₅ and R₆ which may be identical or different are
25 chosen from hydrogen alkyl alkenyl alkynyl cycloalkyl cycloalkenyl heterocycloalkyl aryl and heteroaryl all optionally substituted or alternatively R₅ and R₆ form with the nitrogen atom to which they are attached a 3- to 10-membered heterocyclic radical

containing one or more hetero atoms chosen from O S N
and optionally substituted NR₄

all the above alkyl alkenyl alkynyl and alkoxy radicals
being linear or branched and containing up to 6 carbon
5 atoms

all the above cycloalkyl and heterocycloalkyl radicals
containing up to 7 carbon atoms

all the above aryl and heteroaryl radicals containing up
to 10 carbon atoms

10 all the above alkyl alkenyl alkynyl and alkoxy radicals
cycloalkyl heterocycloalkyl aryl and heteroaryl
radicals carbocyclic and heterocyclic radicals and also
the ring formed by R₅ and R₆ with the atom to which they
are attached being optionally substituted with one or
15 more radicals which may be identical or different
chosen from halogen atoms cyano hydroxyl alkoxy CF₃
nitro aryl heteroaryl and heterocycloalkyl themselves
optionally substituted by one or more radicals chosen
among halogen OH alkyl or alkoxy -C(=O)-OR₉ -C(=O)-
20 R₈ -NR₁₁R₁₂ -C(=O)-NR₁₁R₁₂ -N(R₁₀)-C(=O)-R₈ -N(R₁₀)-
C(=O)-OR₉ N(R₁₀)-C(=O)-NR₁₁R₁₂ -N(R₁₀)-S(O)_n-R₈ -
S(O)_n-R₈ -N(R₁₀)-S(O)_n-NR₁₁R₁₂ and -S(O)_n-NR₁₁R₁₂
radicals

all the above heterocycloalkyl aryl and heteroaryl
25 radicals being also optionally substituted with one or
more radicals chosen from alkyl phenylalkyl and
alkylenedioxy radicals

all the above cyclic radicals and also the ring formed by
R₅ and R₆ with the atom to which they are attached being
30 also optionally substituted with one or more radicals
chosen from oxo and thioxo

n represents an integer from 0 to 2

R8 represents alkyl alkenyl cycloalkyl cyclo-
alkylalkyl heterocycloalkyl heterocycloalkyl-alkyl
aryl arylalkyl heteroaryl and heteroarylalkyl all
5 these radicals being optionally substituted with one or
more radicals which may be identical or different
chosen from halogen atoms and cyano hydroxyl alkoxy
alkyl CF₃ nitro phenyl and free salified esterified
or amidated carboxyl radicals

10 R9 represents the values of R8 and hydrogen

R10 represents hydrogen or alkyl

R11 and R12, which may be identical or different
represent hydrogen alkyl cycloalkyl and phenyl
optionally substituted with one or more radicals which
15 may be identical or different chosen from halogen atoms
and cyano hydroxyl alkoxy alkyl CF₃ nitro phenyl
and free salified esterified or amidated carboxyl
radicals

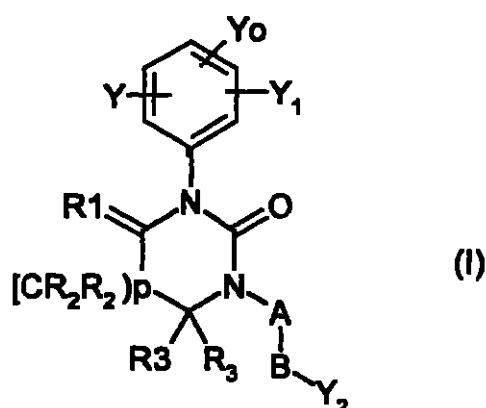
or alternatively R11 and R12 form with the nitrogen atom
20 to which they are attached, a 5- to 7-membered cyclic
radical containing one or more hetero atoms chosen from
O S N and NR14 and preferably a cyclic amine
optionally substituted with one or more radicals which
may be identical or different chosen from halogen atoms
25 and cyano hydroxyl alkoxy alkyl CF₃, nitro phenyl
phenylalkyl and free, salified esterified or amidated
carboxyl radicals

R13 which may be identical to or different from R5 or
R6 being chosen from the values of R5 or R6

30 the said products of formula (I) being in all the
possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric

isomer forms and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (I)

The products of formula (I) of the present invention as defined hereabove or hereafter can belong too to formula (I) as follows



in which Y₀ represents hydrogen or halogen

the other substituents Y, Y₁, R₁, p, R₂, R₂, R₃, R₃, A, B and Y₂ of such products of formula (I) of the present invention being chosen among the values as defined hereabove or hereafter

the said products of formula (I) being in all the possible racemic, enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (I)

In formula (I) as above defined Y₀ can then represent hydrogen

One subject of the present invention is thus the products

of general formula (I) as above defined in which
 R1 represents O or NH
 p represents an integer from 0 to 2
 Y and Y1 which may be identical or different are such
 5 that one from among Y and Y1 is chosen from
 alkyl containing 1 to 7 carbon atoms optionally
 substituted with one or more radicals which may be
 identical or different chosen from halogen atoms
 cycloalkyl and the hydroxyl radical
 10 3- to 7-membered cycloalkyl optionally substituted with
 one or more radicals which may be identical or
 different chosen from fluorine atoms and alkyl radicals
 containing 1 to 3 carbon atoms
 alkylamino optionally substituted with one or more
 15 halogen atoms
 dialkylamino optionally substituted with one or more
 radicals which may be identical or different chosen
 from halogen atoms and alkoxy radicals and in which the
 two alkyl residues may optionally form together with the
 20 nitrogen atom to which they are attached a 4- to 7-
 membered heterocycle optionally containing one or more
 other hetero atoms which may be identical or different
 chosen from O N NR4 and S and optionally substituted
 with one or more radicals which may be identical or
 25 different chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy
 radicals phenylalkylamino optionally substituted on
 alkyl or phenyl arylmercapto or heteroarylmercapto
 optionally substituted with one or more radicals which
 may be identical or different chosen from halogen atoms
 30 and alkyl and alkoxy radicals
 and the other from among Y and Y1 is chosen from these

same values and in addition from the following values
hydrogen halogen hydroxyl nitro CN SF5 NR5R6
optionally substituted alkyl alkenyl and alkoxy
optionally substituted aryl and heteroaryl O-alkenyl
5 O-alkynyl O-cycloalkyl S(O) $\overline{n}$ -alkyl S(O)n-alkenyl
S(O)n-alkynyl S(O)n-cycloalkyl S(O)nNR5R6 free
saturated or esterified carboxyl and CONR5R6

p represents the integers 0 1 and 2

R2 R2 R3 and R3 which may be identical or
10 different represent hydrogen halogen alkyl alkenyl
alkynyl cycloalkyl cycloalkylalkyl aryl and heteroaryl
which are optionally substituted or alternatively two of
the residues R2 R2 R3 and R3 form together with the
carbon atom(s) to which they are attached a carbocyclic
15 or heterocyclic radical these radicals being 3- to 10-
membered and the heterocyclic radical containing one or
more hetero atoms chosen from O S N and NR4 all these
radicals optionally being substituted

A represents a single bond an alkylene radical an
20 alkenyl radical alkynyl CO SO2 O NH NH-alkyl

B represents a saturated or unsaturated monocyclic or
bicyclic heterocyclic radical containing one or more
hetero atoms which may be identical or different chosen
from O S N and NR4 optionally substituted with one or
25 more substituents which may be identical or different
chosen from the values of Y2

Y2 represents hydrogen halogen hydroxyl cyano alkyl
alkoxy cycloalkyl heterocycloalkyl aryl heteroaryl
-O-alkenyl -O-alkynyl -O-cycloalkyl -S(O)n-alkyl
30 -S(O)n-alkenyl -S(O)n-alkynyl S(O)n-cycloalkyl COOR13
-OCOR13 NR5R6 CONR5R6 S(O)n-NR5R6 -NR10-CO-R13

-NR10-SO2-R13 NH-SO2-NR5R6 -NR10-CO-NR5R6 -NR10-CS-NR5R6 and -NR10-COOR13 all these radicals being optionally substituted

R4 represents a hydrogen atom or an alkyl alkenyl cycloalkyl alkylCO alkylSO₂ or aryle all optionally substituted

R5 and R6 which may be identical or different are chosen from hydrogen alkyl alkenyl alkynyl cycloalkyl cycloalkenyl heterocycloalkyl optionally substituted aryl and heteroaryl or alternatively R5 and R6 form with the nitrogen atom to which they are attached a 3- to 10-membered heterocyclic radical containing one or more hetero atoms chosen from O S N and optionally substituted NR4

all the above alkyl alkenyl alkynyl and alkoxy radicals being linear or branched and containing up to 6 carbon atoms

all the above cycloalkyl and heterocycloalkyl radicals containing up to 7 carbon atoms

all the above aryl and heteroaryl radicals containing up to 10 carbon atoms

all the above alkyl alkenyl alkynyl and alkoxy radicals cycloalkyl heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl radicals carbocyclic and heterocyclic radicals and also

the ring formed by R5 and R6 with the atom to which they are attached being optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms cyano hydroxyl alkoxy CF₃ nitro aryl heteroaryl -C(=O)-OR9 -C(=O)-R8 -NR11R12 -C(=O)-NR11R12 -N(R10)-C(=O)-R8 -N(R10)-C(=O)-OR9 N(R10)-C(=O)-NR11R12 -N(R10)-S(O)_n-R8 -S(O)_n-R8

-N(R10)-S(O)n-NR11R12 and -S(O)n-NR11R12 radicals

all the above aryl and heteroaryl radicals also being optionally substituted with one or more radicals chosen from alkyl phenylalkyl alkoxy and alkylenedioxy radicals

all the above cyclic radicals and also the ring formed by R5 and R6 with the atom to which they are attached being also optionally substituted with one or more radicals chosen from oxo and thioxo

10 n represents an integer from 0 to 2

R8 represents alkyl alkenyl cycloalkyl cycloalkylalkyl heterocycloalkyl heterocycloalkyl-alkyl aryl, arylalkyl heteroaryl and heteroarylalkyl all these radicals being optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and cyano hydroxyl alkoxy alkyl CF3 nitro phenyl and free salified esterified or amidated carboxyl radicals

R9 represents the values of R8 and hydrogen

20 R10 represents hydrogen or alkyl

R11 and R12 which may be identical or different represent hydrogen alkyl cycloalkyl and phenyl optionally substituted with one or more radicals R11 may be identical or different chosen from halogen atoms and cyano hydroxyl alkoxy alkyl CF3 nitro phenyl and free salified esterified or amidated carboxyl radicals

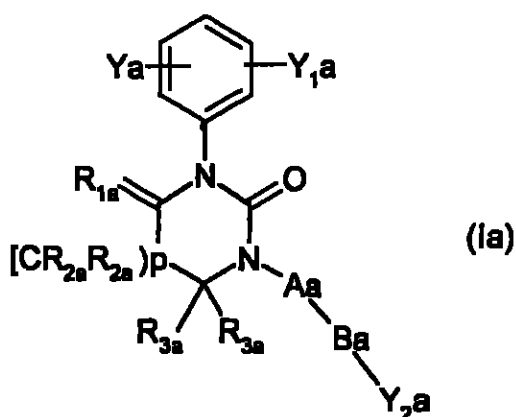
or alternatively R11 and R12 form with the nitrogen atom to which they are attached a 5- to 7-membered cyclic radical containing one or more hetero atoms chosen from O S N and NR14 and preferably a cyclic amine optionally substituted with one or more radicals which

may be identical or different chosen from halogen atoms and cyano hydroxyl alkoxy alkyl CF₃ nitro phenyl phenylalkyl and free salified esterified or amidated carboxyl radicals

5 R₁₃ which may be identical to or different from R₅ or R₆ being chosen from the values of R₅ or R₆

the said products of formula (I) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the addition salts with mineral
10 and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (I)

A subject of the present invention is more specifically the products of formula (I) as defined above corresponding to formula (Ia)



15

in which

R_{1a} stands for O or NH

p represents an integer from 0 to 2

Ya and Y_{1a} which may be identical or different are such
20 that one from among Ya and Y_{1a} is chosen from

alkyl containing 1 to 7 carbon atoms optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from fluorine atoms and the radical hydroxyl 3- to 7-membered cycloalkyl

optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from fluorine atoms alkyl radicals containing 1 to 3 carbon atoms cyclopropyl

5 alkylamino optionally substituted with one or more fluorine atoms dialkylamino optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from fluorine atoms and alkoxy radicals and in which the two alkyl residues may optionally form
 10 together with the nitrogen atom to which they are attached a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more other hetero atoms which may be identical or different chosen from O N Nalkyl and S and optionally substituted with one or more radicals
 15 which may be identical or different chosen from fluorine atoms and alkyl and alkoxy radicals phenylalkylamino optionally substituted on alkyl or phenyl 5- to 6-membered phenylmercapto or heteroarylmercapto optionally substituted with one or more radicals which may be
 20 identical or different chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals

and the other from among Y_a and Y_{1a} is chosen from these same values and in addition from the following values hydrogen halogen hydroxyl nitro CN SF₅ NR_{5a}R_{6a}
 25 optionally substituted alkyl alkenyl and alkoxy O-allyl O-propynyl O-cycloalkyl CF₃ optionally substituted phenyl and heteroaryl -S(O)_n-alkyl S(O)_n-allyl S(O)_n-propynyl SO₂NR_{5a}R_{6a} S(O)_n-cycloalkyl free salified or esterified carboxyl CONR_{5a}R_{6a}
 30 R_{2a} R_{2a} R_{3a}, R_{3a} represent hydrogen halogen and alkyl it being understood that two of the substituents

R2a R2a R3a R3a can form together with the carbon atom(s) to which they are attached a 3- to 6-membered cycloalkyl or heterocycloalkyl radical containing a nitrogen atom all these radicals being optionally substituted,

Aa represents a single bond an alkylene radical CO SO2 O NH NH-alkyl

Ba represents pyridyl pyrimidinyl quinolyl azaindolyl quinazolyl thiazolyl imidazolyl pyrazolyl furazanyl isoxazolyl morpholinyl pyrrolidinyl furyl piperidyl thienyl chromenyl oxochromenyl indolyl pyrrolyl purinyl benzoxazinyl benzimidazolyl indazolyl and benzofuryl radicals these radicals being optionally substituted with one or more radicals chosen from the values of Y2a

Y2a represents hydrogen halogen hydroxyl alkyl alkoxy cycloalkyl heterocycloalkyl aryl heteroaryl O-allyl O-propynyl O-cycloalkyl S(O)n-alkyl S(O)n-allyl S(O)n-propynyl S(O)n-cycloalkyl COO⁻ OCOR8a -NR10a-CO-NR5aR6a NR5aR6a CONR5aR6a S(O)n-R5aR6a NHCOR8a NH-S(O)nR8a NH-S(O)nCF3 NH-SO2-N⁺CF₃ all these radicals being optionally substituted

R4a represents a hydrogen atom or an alkyl cycloalkyl or phenyl radicals all optionally substituted with one or more substituents which may be identical or different chosen from halogen atoms hydroxyl alkoxy dialkylamino aryl and heteroaryl radicals these last two radicals optionally substituted with one or more substituents which may be identical or different chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals

R5a and R6a which may be identical or different are chosen from hydrogen alkyl alkenyl cycloalkyl cycloalkenyl heterocycloalkyl optionally substituted aryl and heteroaryl or alternatively R5a and R6a form
 5 with the nitrogen atom to which they are attached a 3- to 10-membered heterocyclic radical containing one or more hetero atoms chosen from O S N and optionally substituted NR4a

all the above alkyl alkenyl alkynyl and alkoxy radicals
 10 being linear or branched and containing up to 6 carbon atoms

all the above cycloalkyl and heterocycloalkyl radicals containing up to 7 carbon atoms

all the above aryl and heteroaryl radicals containing up
 15 to 10 carbon atoms

all the above alkyl alkenyl alkynyl alkoxy cycloalkyl heterocycloalkyl aryl heteroaryl carbocyclic and heterocyclic radicals being optionally substituted with one or more radicals which may be
 20 identical or different chosen from halogen atoms cyano hydroxyl alkoxy CF₃ nitro aryl heteroaryl -C(=O)-OR9a -C(=O)-R8a -NR11aR12a -C(=O)-NR11aR12a -N(R10a)-C(=O)-R8a -N(R10a)-C(=O)-OR9a N(R10a)-C(=O)-NR11aR12a -N(R10a)-S(O)n-R8a -S(O)n-R8a -N(R10a)-S(O)n-NR11aR12a
 25 and -S(O)n-NR11aR12a radicals

all the above aryl and heteroaryl radicals also being optionally substituted with one or more radicals chosen from alkyl phenylalkyl and alkylendioxy radicals

n represents an integer from 0 to 2

30 R8a represents alkyl alkenyl cycloalkyl cycloalkylalkyl heterocycloalkyl heterocycloalkyl-

alkyl, phenyl phenylalkyl heteroaryl and heteroarylalkyl all these radicals being optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and
 5 hydroxyl alkoxy alkyl CF₃ nitro phenyl and free salified esterified or amidated carboxyl radicals

R_{9a} represents the values of R₈ and hydrogen

R_{10a} represents hydrogen or alkyl

R_{11a} and R_{12a} which may be identical or different
 10 represent

hydrogen alkyl cycloalkyl cycloalkylalkyl phenyl and phenylalkyl optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and cyano hydroxyl alkoxy alkyl
 15 CF₃ nitro phenyl and free salified esterified or amidated carboxyl radicals

or alternatively R_{11a} and R_{12a} form with the nitrogen atom to which they are attached a cyclic radical chosen from pyrrolidinyl piperidyl piperazinyl morpholinyl
 20 indolinyl pyrindolinyl tetrahydroquinolyl thiazolidinyl and naphthylridyl optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and alkyl phenyl and phenylalkyl radicals

25 the said products of formula (Ia) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (Ia)

30 In the products of formula (I) and subsequently the terms indicated have the following meanings

- the term "Hal" or "Halo" or halogen denotes fluorine chlorine bromine or iodine atoms
- the term "alkyl radical" "alk" "Alk" or "ALK" denotes a linear or branched radical containing up to 12 carbon atoms chosen from methyl ethyl propyl isopropyl butyl isobutyl sec-butyl tert-butyl pentyl isopentyl sec-pentyl tert-pentyl neopentyl hexyl isohexyl sec-hexyl tert-hexyl heptyl octyl nonyl decyl undecyl and dodecyl radicals and also the linear or branched positional isomers thereof

Mention is made more particularly of alkyl radicals containing up to 6 carbon atoms and especially methyl ethyl propyl isopropyl n-butyl isobutyl tert-butyl linear or branched pentyl and linear or branched hexyl radicals

- the term "alkenyl radical" denotes a linear or branched radical containing up to 12 carbon atoms and preferably 4 carbon atoms chosen for example from the following values ethenyl or vinyl propenyl or allyl 1-propenyl n-butenyl i-butenyl 3-methyl-2-butenyl n-pentenyl hexenyl heptenyl octenyl cyclohexylbutenyl and decenyl and also the linear or branched positional isomers thereof

Among the alkenyl values that may be mentioned more particularly are the values allyl or butenyl

- the term "alkynyl radical" denotes a linear or branched radical containing up to 12 carbon atoms and preferably 4 carbon atoms chosen for example from the following values ethynyl propynyl or propargyl butynyl n-butynyl 1-butynyl 3-methyl-2-butynyl pentynyl or

hexynyl and also the linear or branched positional isomers thereof

Among the alkynyl values that are mentioned more particularly is the propargyl value

- 5 - the term "alkoxy radical" denotes a linear or branched radical containing up to 12 carbon atoms and preferably 6 carbon atoms chosen for example from methoxy ethoxy propoxy isopropoxy linear secondary or tertiary butoxy pentoxy hexoxy and heptoxy radicals and also
- 10 the linear or branched positional isomers thereof
- the term alkoxy carbonyl radical or alkyl-O-CO- denotes a linear or branched radical containing up to 12 carbon atoms, in which the alkyl radical has the meaning given above examples that may be mentioned include
- 15 methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl radicals
- the term alkylenedioxy radical or -O-alkylene-O- denotes a linear or branched radical containing up to 12 carbon atoms in which the alkylene radical has the meaning given above examples that may be mentioned
- 20 include methylenedioxy and ethylenedioxy radicals
- the term "alkylsulfinyl" or alkyl-SO- denotes a linear or branched radical containing up to 12 carbon atoms in which the alkyl radical has the meaning given above and preferably contains 4 carbon atoms
- 25 - the term "alkylsulfonyl" or alkyl-SO₂- denotes a linear or branched radical containing up to 12 carbon atoms, in which the alkyl radical has the meaning given above and preferably contains 4 carbon atoms
- the term "alkylsulfonylcarbamoyl" or alkyl-SO₂-NH-
- 30 C(=O)- denotes a linear or branched radical containing up to 12 carbon atoms in which the alkyl radical has the meaning given above and preferably contains 4 carbon

atoms

- the term "alkylthio" or alkyl-S- denotes a linear or branched radical containing up to 12 carbon atoms and especially represents methylthio ethylthio isopropylthio and heptylthio radicals -
- the term "cycloalkyl radical" denotes a 3- to 10-membered monocyclic or bicyclic carbocyclic radical and especially denotes cyclopropyl cyclobutyl cyclopentyl and cyclohexyl radicals
- 10 - the term "-O-cycloalkyl radical" denotes a radical in which the cycloalkyl radical has the meaning given above
- the term "cycloalkenyl radical" denotes a 3- to 10-membered monocyclic or bicyclic nonaromatic carbocyclic radical containing at least one double bond and
- 15 especially denotes cyclobutenyl cyclopentenyl and cyclohexenyl radicals
- the term "cycloalkylalkyl radical" denotes a radical in which cycloalkyl and alkyl are chosen from the values indicated above this radical thus denotes for example
- 20 cyclopropylmethyl cyclopentylmethyl cyclohexylmethyl and cycloheptylmethyl radicals
- the term "acyl radical" or R-CO- denotes a linear or branched radical containing up to 12 carbon atoms in which the radical R represents a hydrogen atom or an
- 25 alkyl cycloalkyl cycloalkenyl cycloalkyl heterocycloalkyl or aryl radical these radicals having the values indicated above and being optionally substituted as indicated examples that are mentioned include the formyl acetyl propionyl butyryl or benzoyl radicals
- 30 or alternatively valeryl hexanoyl acryloyl crotonoyl or carbamoyl

- the term "acyloxy radical" means acyl-O- radicals in which acyl has the meaning given above examples that are mentioned include acetoxy or propionyloxy radicals
- the term "acylamino radical" means acyl-NH- radicals in
5 which acyl has the meaning given above
- the term "aryl radical" denotes unsaturated monocyclic radicals or unsaturated radicals consisting of fused carbocyclic rings Examples of such aryl radicals that may be mentioned include phenyl or naphthyl radicals
- 10 Mention is made more particularly of the phenyl radical
 - the term arylalkyl means radicals resulting from the combination of the optionally substituted alkyl radicals mentioned above and the optionally substituted aryl radicals also mentioned above examples that are
15 mentioned include benzyl, phenylethyl 2-phenethyl triphenylmethyl or naphthalenemethyl radicals
 - the term "heterocyclic radical denotes a saturated carbocyclic radical (heterocycloalkyl) or unsaturated carbocyclic radical (heteroaryl) which is at most
20 6-membered interrupted with one or more hetero atoms which may be identical or different chosen from oxygen nitrogen and sulfur atoms

Heterocycloalkyl radicals that may especially be mentioned include dioxolane dioxane dithiolane
25 thiooxolane thiooxane oxiranyl oxolanyl dioxolanyl, piperaziny, ~~piperidyl~~ pyrrolidyl imidazolidinyl pyrazolidinyl morpholinyl or tetrahydrofuryl tetrahydrothienyl chromanyl dihydrobenzofuranyl indolinyl piperidyl perhydropyranyl pyrindolinyl
30 tetrahydroquinolyl tetrahydroisoquinolyl and

thioazolidinyl radicals all these radicals being optionally substituted

Among the heterocycloalkyl radicals that may especially be mentioned are optionally substituted piperazinyl
5 optionally substituted piperidyl optionally substituted pyrrolidinyl imidazolidinyl pyrazolidinyl morpholinyl and thioazolidinyl radicals mention may also be made more particularly of optionally substituted morpholinyl pyrrolidyl and piperazinyl radicals

10 - the term heterocycloalkylalkyl radical means radicals in which the heterocycloalkyl and alkyl residues have the above meanings

- among the 5-membered heteroaryl radicals that may be mentioned are furyl radicals such as 2-furyl thienyl
15 radicals such as 2-thienyl and 3-thienyl and pyrrolyl diazoly thiazoly thiadiazol- thiatriazoly isothiazoly oxazoly oxadiazoly 3- or 4-isoxazoly imidazoly pyrazoly and isoxazoly radicals

Among the 6-membered heteroaryl radicals that may
20 especially be mentioned are pyridyl radicals such as 2-pyridyl 3-pyridyl and 4-pyridyl and pyrimidyl pyrimidinyl pyridazinyl pyrazinyl and tetrazoly radicals

- as fused heteroaryl radicals containing at least one
25 hetero atom chosen from sulfur nitrogen and oxygen examples that may be mentioned include benzothienyl such as 3-benzothienyl benzofuryl benzofuranyl benzo-pyrrolyl benzimidazoly benzoxazoly thionaphthyl indolyl purinyl quinolyl isoquinolyl and
30 naphthyridinyl

Among the fused heteroaryl radicals that may be mentioned more particularly are benzothienyl benzofuranyl indolyl quinolyl benzimidazolyl, benzothiazolyl furyl imidazolyl indolizinyll isoxazolyl isoquinolyl
5 isothiazolyl oxadiazolyl pyrazinyl pyridazinyl pyrazolyl pyridyl pyrimidinyl pyrrolyl quinazolinyl 1,3,4-thiadiazolyl thiazolyl and thienyl radicals and triazolyl groups these radicals optionally being substituted as indicated for the heteroaryl radicals

10 - the term "cyclic amine" denotes a 3- to 8-membered cycloalkyl radical in which one carbon atom is replaced with a nitrogen atom the cycloalkyl radical having the meaning given above and also possibly containing one or more other hetero atoms chosen from O S SO₂ N and NR₄
15 with R₁ as defined above examples of such cyclic amines that may be mentioned include pyrrolidyl piperidyl morpholinyl piperazinyl indolinyll pyrindolinyll and tetrahydroquinolyl radicals

The term "patient" denotes human beings but also other
20 mammals

The term "prodrug" denotes a product that may be converted in vivo via metabolic mechanisms (such as hydrolysis) into a product of formula (I) For example an ester of a product of formula (I) containing a
25 hydroxyl group may be converted by hydrolysis in vivo into its parent ~~molecule~~ Alternatively an ester of a product of formula (I) containing a carboxyl group may be converted by in vivo hydrolysis into its parent molecule

Examples of esters of the products of formula (I) containing a hydroxyl group that may be mentioned include
30 the acetates citrates lactates tartrates malonates

oxalates salicylates propionates succinates
 fumarates maleates methylenebis- β -hydroxynaphthoates
 gentisates isethionates di-p-tolyltartrates
 methanesulfonates ethanesulfonates benzenesulfonates
 5 p-toluenesulfonates cyclohexylsulfamates and quinate

Esters of products of formula (I) that are particularly useful containing a hydroxyl group may be prepared from acid residues such as those described by Bundgaard et al J Med Chem 1989 32 page 2503-2507 these
 10 esters especially include substituted (amino-methyl)benzoates dialkylaminomethylbenzoates in which the two alkyl groups may be linked together or may be interrupted with an oxygen atom or with an optionally substituted nitrogen atom i.e. an alkylated nitrogen
 15 atom or alternatively (morpholinomethyl)benzoates -g 3- or 4-(morpholinomethyl)benzoates and (4-alkyl-1-piperazin-1-yl)benzoates eg 3- or 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates

The carboxyl radical(s) of the products of formula (I) may be 20 may be salified or esterified with various groups known to those skilled in the art among which nonlimiting examples that may be mentioned include the following compounds

- among the salification compounds mineral bases such as for example one equivalent of sodium potassium lithium calcium magnesium or ammonium or organic bases such as for example methylamine propylamine trimethylamine diethylamine triethylamine N,N-dimethylethanolamine tris(hydroxymethyl)aminomethane
 25 ethanolamine pyridine picoline dicyclohexylamine
 30 morpholine benzylamine procaine lysine arginine histidine or N-methylglucamine

26

- among the esterification compounds alkyl radicals to form alkoxy carbonyl groups such as for example methoxycarbonyl ethoxycarbonyl tert-butoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl these alkyl radicals possibly being
 5 substituted with radicals chosen for example from halogen atoms and hydroxyl alkoxy acyl acyloxy alkylthio amino or aryl radicals such as for example in chloromethyl hydroxypropyl methoxymethyl propionyloxymethyl methylthiomethyl dimethylaminoethyl
 10 benzyl or phenethyl groups

The term esterified carboxyl means for example radicals such as alkyloxycarbonyl radicals for example methoxycarbonyl ethoxycarbonyl propoxycarbonyl butyl or tert-butyloxycarbonyl cyclobutyloxycarbonyl cyclo-
 15 pentyloxycarbonyl or cyclohexyloxycarbonyl

Mention may also be made of radicals formed with readily cleavable ester residues such as methoxymethyl or ethoxymethyl radicals acyloxyalkyl radicals such as pivaloyloxymethyl pivaloyloxyethyl acetoxymethyl or
 20 acetoxylethyl alkyloxycarbonyloxyalkyl radicals such as methoxycarbonyloxy methyl or ethyl radicals and isopropylloxycarbonyloxy methyl or ethyl radicals

A list of such ester radicals may be found for example in European patent EP 0 034 536

25 The term amidated carboxyl means radicals of the type -CONR₅R₆ as defined above

The term alkylamino radical means linear or branched methylamino ethylamino propylamino or butylamino radicals Alkyl radicals containing up to 4 carbon atoms
 30 are preferred the alkyl radicals possibly being chosen from the alkyl radicals mentioned above

The term "dialkylamino radical" means for example dimethylamino diethylamino and methylethylamino radicals. As previously, alkyl radicals containing up to 4 carbon atoms chosen from the list indicated above are preferred.

The radicals NR₅R₆ or NR₁₁R₁₂ may also represent a heterocycle which may or may not comprise an additional hetero atom. Mention may be made of pyrrolyl, imidazolyl, indolyl, piperidyl, pyrrolidinyl, morpholinyl and piperazinyl radicals. The piperidyl, pyrrolidinyl, morpholinyl and piperazinyl radicals are preferred.

The term "salified carboxyl" means the salts formed for example with one equivalent of sodium, potassium, lithium, calcium, magnesium or ammonium. Mention may also be made of the salts formed with organic bases such as methylamine, propylamine, trimethylamine, diethylamine and triethylamine. The sodium salt is preferred.

When the products of formula (I) comprise an amino radical that may be salified with an acid, it is clearly understood that these acid salts also form part of the invention. Mention may be made of the salts obtained for example with hydrochloric acid or methanesulfonic acid.

The addition salts with mineral or organic acids of the products of formula (I) may be, for example, the salts formed with hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydriodic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, propionic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, formic acid, benzoic acid, maleic acid, fumaric acid, succinic acid, tartaric acid, citric acid, oxalic acid, glyoxylic acid, aspartic acid, ascorbic acid, alkylmonosulfonic acids such as, for example,

methanesulfonic acid ethanesulfonic acid or
propanesulfonic acid alkyldisulfonic acids such as for
example methanedisulfonic acid or alpha beta-
ethanedisulfonic acid arylmonosulfonic acids such as
5 benzenesulfonic acid and aryldisulfonic acids

It may be recalled that stereoisomerism may be defined in
its broad sense as the isomerism of compounds having the
same structural formulae but whose various groups are
arranged differently in space especially such as in
10 monosubstituted cyclohexanes whose substituent may be in
an axial or equatorial position and the various possible
rotational conformations of ethane derivatives However
there is another type of stereoisomerism due to the
different spatial arrangements of fixed substituents
15 either on double bonds or on rings which is often
referred to as geometrical isomerism or cis-trans
isomerism The term "stereoisomer" is used in the present
patent application in its broadest sense and thus relates
to all the compounds indicated above

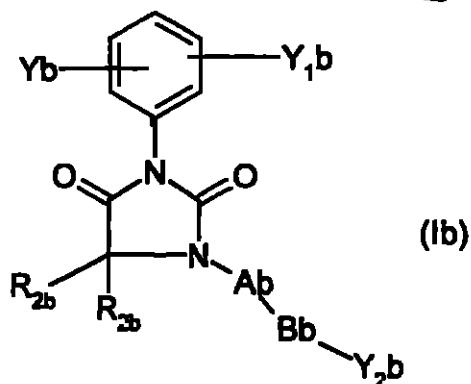
20 A subject of the invention is especially the products of
formula (I) as defined above such that p represents the
integer 0 the other substituents of the said products of
formula (I) having any one of the values defined above

A subject of the invention is especially the products of
25 formula (I) as defined above such that p represents the
integer 1 the other substituents of the said products of
formula (I) having any one of the values defined above

A subject of the invention is especially the products of
formula (I) as defined above such that p represents the
30 integer 2 the other substituents of the said products of
formula (I) having the values defined in the present

invention

A subject of the present invention is especially the products of formula (I) or (Ia) as defined above corresponding to formula (Ib)



5

in which

Yb and Y1b which may be identical or different are such that

v is chosen from

10 alkyl containing 1 to 6 carbon atoms optionally substituted with one or more fluorine atoms and OH

3- to 6-membered cycloalkyl optionally substituted with one or more methyl radicals

alkylamino

15 dialkylamino in which the two alkyl residues may optionally form together with the nitrogen atom to which they are attached a 5- or 6-membered heterocycle optionally containing one or more other hetero atoms which may be identical or different chosen from O N

20 Nalkyl and S and optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from fluorine atoms and alkyl radicals

phenylalkylamino

5- to 6-membered phenylmercapto or heteroarylmercapto

25 optionally substituted with one or more radicals which

may be identical or different chosen from halogen atoms and alkyl radicals

and the other from among Yb and Ylb is chosen from the same values and also from hydrogen halogen hydroxyl
 5 oxo nitro NR5bR6b optionally substituted alkyl alkoxy -S-alkyl and phenyl optionally substituted pyrazolyl pyridyl morpholino pyrrolidinyl and piperazinyl free or esterified carboxyl

R2b and R2b represent hydrogen and alkyl or two
 10 substituents R2b and R2b can form together with the carbon atom to which they are attached a cycloalkyl radical containing from 3 to 6 carbon atoms or form an azetidiny1 pyrrolidinyl or piperidyl radical

Ab represents a single bond an alkylene radical O NH
 15 NH-alkyl

Bb represents a heterocyclic radical chosen from 3- or 4- pyridyl pyrimidinyl 3- or 4- quinolyl azaindolyl quinazolyl indazolyl thiazolyl imidazolyl pyrazolyl furazanyl and isoxazolyl radicals these radicals being
 20 optionally substituted with one or more radicals chosen from the values of Yb

Y2b represents hydrogen halogen hydroxyl alkyl alkoxy cycloalkyl heterocycloalkyl phenyl heteroaryl O-cycloalkyl S(O)n-alk S(O)n-cycloalkyl COOR9 OCOR8
 25 -NR10b-CO-NR5bR6b NR5R6 CONR5R6 S(O)n-R5R6 NHCOR8 and NH-S(O)nR8 all these radicals being optionally substituted

R4b represents a hydrogen atom or an alkyl, cycloalkyl or phenyl radical

30 R5b and R6b which may be identical or different are

chosen from hydrogen alkyl alkenyl cycloalkyl heterocycloalkyl optionally substituted phenyl and heteroaryl or alternatively R5b and R6b form with the nitrogen atom to which they are attached a 3- to 10-
 5 membered heterocyclic radical containing one or more hetero atoms chosen from O S N and optionally substituted NR4b

all the above alkyl alkenyl alkynyl and alkoxy radicals being linear or branched and containing up to 6 carbon
 10 atoms

all the above cycloalkyl and heterocycloalkyl radicals containing up to 7 carbon atoms

all the above aryl and heteroaryl radicals containing up to 10 carbon atoms

15 all the above optionally substituted radicals being optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen cyano hydroxyl alkyl and alkoxy containing 1 to 4 carbon atoms CF₃ nitro phenyl carbonyl free
 20 salified esterified with an alkyl radical or attached with a radical NR11bR12b -C(=O)-R9b - C(F)2b or -C(=O)-NR11bR12b

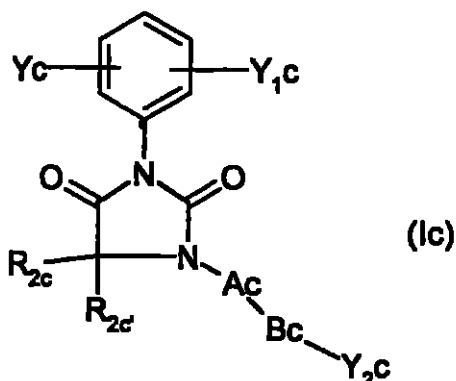
R8b represents alkyl cycloalkyl cycloalkenyl and phenyl

25 R9b which may be identical to or different from R8b represents hydrogen and the values of R8b

R11b and R12b which may be identical or different represent hydrogen alkyl cycloalkyl and phenyl or alternatively R11b and R12b form with the nitrogen atom
 30 to which they are attached a pyrrolidine piperidinyl morpholinyl or a piperazinyl radical optionally substituted with an alkyl phenyl or phenylalkyl radical

the said products of formula (Ib) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of
5 the said products of formula (Ib)

A subject of the present invention is especially the products of formula (I) (Ia) or (Ib) as defined above corresponding to formula (Ic)



10 in which Yc and Y1c which may be identical or different are such that one from among Yc and Y1c is chosen from alkyl especially such as methyl ethyl isopropyl tert-butyl sec-butyl 1 2-dimethylpropyl 1 1-dimethylpropyl optionally substituted with one or more fluorine atoms
15 and OH cyclopropyl or cyclobutyl especially such as 1-methylcyclopropyl 2-methylcyclopropyl 2 2-dimethylcyclopropyl cyclobutyl 2 2 3 3-tetrafluorocyclobutyl di(C2-C4-alkyl)amino phenylalkylamino piperid-1-yl thiomorpholin-4-yl — morpholin-4-yl pyrrolidin-1-yl
20 optionally substituted with one or more radicals chosen from fluorine atoms and alkyl radicals phenylmercapto optionally substituted with one or more halogen atoms and the other from among Yc and Y1c is chosen from hydrogen halogen hydroxyl (oxo) nitro NR5cR6c
25 optionally substituted alkyl alkoxy -S-alkyl and

phenyl optionally substituted pyrazolyl and pyridyl

P2 and R2c represent a hydrogen atom alkyl of form together with the carbon atom bearing them a 3 to 6 membered cycloalkyl ring

5 Ac represents a single bond -O- or -CH₂

Bc represents a heterocyclic radical chosen from 3- or 4-pyr dyl pyrimidinyl 3- or 4- quinolyl azaindolyl and quinazolyl these radicals being optionally substituted with one or more radicals chosen from the values of Y2c

10 Y2c represents hydrogen halogen alkyl cycloalkyl hydroxyl alkoxy NH₂ NHalk N(alk)₂ NH-Phenyl- NH-Heteroaryl NH-CO-R5c NH-CO-heteroaryl NH-CO-NR5cR6c and phenyl all the alkyl alkoxy phenyl and heteroaryl radicals being optionally substituted

15 R5c and R6c which may be identical or different represent hydrogen alkyl cycloalkyl and phenyl which are optionally substituted or alternatively R5c and R6c form with the nitrogen atom to which they are attached a cyclic radical chosen from pyrrolidinyl piperidyl
20 piperazinyl morpholinyl piperazinyl indolinyl pyrindolinyl tetrahydroquinoline and azetidine radicals all these radicals being optionally substituted with one or more radicals chosen from alkyl alkoxy and phenyl

in all the above radicals the alkyl alkoxy and phenyl
25 radicals are optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen OH alk Oalk OCF₃ S(O)_n-CF₃ CF₃ NH₂ NHalk and N(alk)₂ it being understood that all dialkylamino radicals optionally can form a pyrrolidine piperidine morpholine or piperazine ring
30 optionally substituted by one or more alkyl

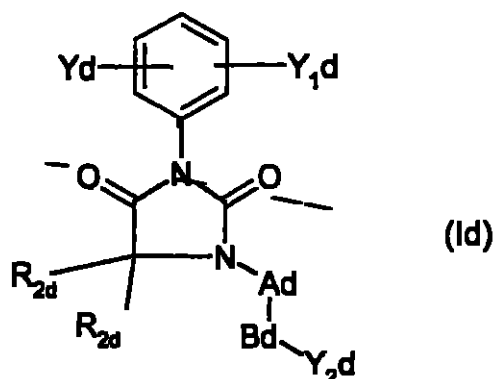
the said products of formula (Ic) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of
5 the said products of formula (Ic)

In particular R5c and R6c which may be identical or different represent hydrogen alkyl cycloalkyl and phenyl the alkyl and phenyl radicals being optionally substituted or alternatively R5c and R6c form with the
10 nitrogen atom to which they are attached a cyclic radical chosen from pyrrolidinyl piperidyl piperazinyl morpholinyl piperazinyl and azetidine

In particular Bc represents a heterocyclic radical chosen from 3- or 4-pyridyl 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl pyrimidinyl and 3- or 4-quinolyl
15

Most particularly Bc represents 4-pyridyl and 4-quinolyl radicals optionally substituted with one or more radicals chosen from the values of Y2c

A subject of the present invention is especially the
20 products of formula (I) as defined above corresponding to formula (Id)



in which

Yd is chosen from the following values alkyl especially
 such as methyl ethyl isopropyl tert-butyl sec-butyl
 1 2-dimethylpropyl 1 1-dimethylpropyl optionally
 substituted with one or more fluorine atoms and OH
 5 cyclopropyl or cyclobutyl such as especially
 1-methylcyclopropyl 2-methylcyclopropyl
 2 2-dimethylcyclopropyl cyclobutyl 2 2 3 3-tetra-
 fluorocyclobutyl di(C2-C4-alkyl)amino phenylalkylamino
 piperid-1-yl thiomorpholin-4-yl morpholin-4-yl or
 10 pyrrolidin-1-yl optionally substituted with one or more
 radicals chosen from fluorine atoms and alkyl radicals
 phenylmercapto optionally substituted with one or more
 halogen atoms and Yld is chosen from the following
 values hydrogen halogen OH oxo nitro NH2 free or
 15 esterified carboxyl morpholino alkyl alkoxy S-alkyl
 and phenyl optionally substituted

in all these radicals the alkyl and phenyl radicals re-
 themselves optionally substituted with one or more
 radicals which may be identical or different chosen
 20 from halogen atoms and alkyl alkoxy OCF3 cyano or
 alkylamino and dialkylamino radicals and a radical
 itself optionally substituted with one or more
 radicals which may be identical or different
 from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals

25 R2d and R2d which may be identical or different are
 chosen from hydrogen or alkyl or form together with the
 atom bearing them a cyclopropyl or acyclobutyl ring

Ad represents a single bond or CH2

Bd represents a quinolyl or pyridyl radical optionally
 30 substituted with one or more radicals Y2d chosen from
 halogen -OH alk -Oalk -CO2H -CO2alk -NH2 NHalk

- N(alk)₂ -CF₃ -OCF₃ and phenyl NH-phenyl NH-heteroaryl
 NH-CO-phenyl NH-CO-heteroaryl NH-CO-NH-alkyl NH-CO-N-
 dialkyl NH-CO-NH-phenyl the alkyl and phenyl radicals
 being themselves optionally substituted with one or more
 5 radicals chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy
 and dialkylamino radicals it being understood that all
 dialkylamino radicals optionally can form a 5- to 7
 membered ring optionally containing one more heteroatom
 or group from the series N N-alkyl O and S
- 10 the said products of formula (Id) being in all the
 possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric
 isomer forms and also the addition salts with mineral
 and organic acids or with mineral and organic bases of
 the said products of formula (Id)
- 15 A subject of the present invention is particularly the
 products of formula (I) as defined above in which Y and
 Y₁ which may be identical or different are such that
 one from among Y and Y₁ is chosen from alkyl optionally
 substituted with one or more radicals which may be
 20 identical or different chosen from halogen atoms
 alkoxy piperidinylalkoxy free or esterified carboxyl
 and hydroxyl radicals piperidyl thiomorpholinyl
 morpholinyl pyrrolidinyl SO₂-pyrrolidinyl phenyl SO₂-
 alk SO₂-NH(alk) and NH-CO-alk with all heterocycle
 25 phenyl and alkyl being optionally substituted with one or
 more radicals chosen from ~~fluorine~~ fluorine atoms cyano and alkyl
 radicals
- and Y₁ is chosen from the following values hydrogen
 halogen nitro NH₂ and alkyl

R¹ and R² which may be identical or different are chosen from hydrogen or alkyl optionally substituted by phenyl itself optionally substituted by one or more radicals chosen among halogen alkyl and hydroxyl

5 A represents CH₂

B represents a quinolyl or pyridyl radical with pyridyl radical optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen -OH alk -Oalk -CO₂H -CO₂alk -NH₂ NHalk N(alk)₂ -CF₃ -OCF₃ and phenyl NH-phenyl

10 NH-heteroaryl NH-heterocycloalkyl NH-CO-phenyl NH-CO-heteroaryl -NH-CO-N(alk)₂ NH-CO-NH-alkyl NH-CO-N-dialkyl NH-CO-NH-phenyl -NH-SO₂-alk CO-NH-heteroaryl -CO-NH-heterocycloalkyl CO-NH-alk CO-NH-alk-heteroaryl CO-NH-alk-heterocycloalkyl -NH-SO₂-alk

15 with all alkyl heteroaryl heterocycloalkyl and phenyl radicals being themselves optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen atoms alkyl alkoxy CON(alk)₂ CO₂H CO₂alk COalk and derivatives

the said products of formula (I) being the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (I)

More particularly in the products of formula (I) of the present invention B represents a quinolyl or pyridyl with pyridyl optionally substituted by halogen phenyl itself optionally substituted by OCH₃ CON(alk)₂ CO₂alk -NH-phenyl itself optionally substituted by one or more alkyl alkoxy COOH or CO₂alk -NH-CO-phenyl itself

optionally substituted by one or more alkoxy or morpholine NH-pyridyl itself optionally substituted by one or more alkoxy -NH-pyrimidinyle -NH-piperidyl and -NH-pyrazolyl themselves optionally substituted by one or
 5 more alkyl -NH-pyrazinyl -CO-NH-piperidyl -CO-NH-alk- with alk optionally substituted by piperazinyl pyridyl or pyrazolyl themselves optionally substituted by one or more alkyl -NH-CO-N(alk)₂ -NH-SO₂-alk

In the products of formula (I) as defined above when Yld
 10 represents optionally substituted alkyl alkoxy or -S-alkyl Yld may especially represent CF₃ -O-CF₂-CHF₂ -O-CHF₂ -O-CH₂-CF₃ -S-CF₂-CF₂-CF₃ -S-Alk-O-Alk -S-Alk-OH -S-Alk-CN -S-Alk-heterocycloalkyl

More particularly B represents a 4-quinolyl or 4-pyridyl
 15 radical optionally substituted with one or more radicals chosen from F Cl OH CH₃ CH₂CH₃ OCH₃ NH₂ NHA₁k and N(alk)₂ and phenyl NH-phenyl NH-heteroaryl NH-CO-phenyl NH-CO-heteroaryl NH-CO-NH-alkyl NH-CO-NH-dialkyl the alkyl and phenyl radicals being themselves
 20 optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals

Most particularly B represents 4-pyridyl and 4-quinolyl radicals substituted with one or two radicals chosen from F Cl OH NH₂ and OCH₃

25 A subject of the present invention is most particularly the products of formula (I) as defined above in which Y is chosen from the following values

alkyl especially such as methyl ethyl isopropyl tert-butyl sec-butyl 1 2-dimethylpropyl and
 30 1 1-dimethylpropyl optionally substituted with one or more fluorine atoms and OH di(C₂-C₄-alkyl)amino

phenylalkylamino piperid-1-yl thiomorpholin-4-yl
morpholin-4-yl pyrrolidin-1-yl

and Y1 is chosen from the following values hydrogen
halogen nitro NH₂ and alkyl — —

5 R₁ and R₂ which may be identical or different are
chosen from hydrogen or alkyl

A represents CH₂

B represents a quinolyl or pyridyl radical

the said products of formula (I) being in all the
10 possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric
isomer forms and also the addition salts with mineral
and organic acids or with mineral and organic bases of
the said products of formula (I)

More particularly R₁ and R₂ which may be identical or
15 different are chosen from hydrogen or methyl and ethyl

Among the preferred products of the invention mentioned
may be made more specifically of the products of formula
(I) as defined above the names of which are given
hereinbelow

- 20 - 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-2-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-Isopropyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-2-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-Diethylamino-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 25 - 3-(4-sec-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

- 5 5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 5 5-Dimethyl-3-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 3-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 3-[4-(Ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 5,5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-[4-(thiophen-2-ylsulfanyl)-phenyl]-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 15 - 3-[4-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 3-(4-Isopropyl-3-nitro-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione
- 20 - 3-(3-Amino-4-isopropyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

the said products of formula (I) being in all the possible racemic, enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (I)

Among the preferred products of the invention mention may be made more specifically of the products of formula (I) as defined above the names of which are given

hereinbelow

- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5 5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4- dione
- 3-(4-Isopropyl-phenyl)-5 5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4- dione
- 3-(4-Diethylamino-phenyl)-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 3-(4-sec-Butyl-phenyl)-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 10 - 5 5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-[4-(2 2 2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 5 5-Dimethyl-3-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 15 - 3-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 3-[4-(Ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione
- 20 trifluoroacetate
- 5 5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-[4-(thiophen-2-ylsulfanyl)-phenyl]-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 3-[4-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione
- 25 trifluoroacetate

the said products of formula (I) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of

5 the said products of formula (I)

Among the preferred products of the invention mention may be made more specifically of the products of formula (I) as defined above the names of which are given hereinbelow

- 10 - 5 5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-(4-[2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-1-trifluoromethyl-ethyl]-phenyl)-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-[2-phenylpyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione
- 15 - 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(4-methyl-phenyl)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione
- 3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-1,1,1-trimethylbenzamide
- 20 - 4-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-1,1,1-trimethylbenzamide
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione
- 25 - 3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-1,1-dimethyl-urea

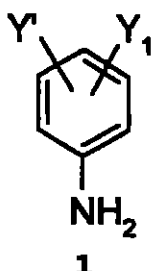
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyrimidin-4-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(2,6-dimethoxy-pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione
- N-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-4-methoxybenzamide
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-[2-(1-methylpiperidin-4-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyrazin-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(4-methoxy-2-methylphenylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(2,6-dimethyl-pyrimidin-4-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(4-methoxy-phenylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

- N-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-
imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-3-morpholin-4-yl-
benzamide
- N-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-
5 imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-
methanesulfonamide
- 3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-
imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-ylamino}-benzoic acid
ethyl ester compound with trifluoro-acetic acid
- 10 - 3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-
imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-benzoic acid
methyl ester compound with trifluoro-acetic acid
- 3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-
imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-ylamino}-benzoic acid
15 tert-butyl ester compound with trifluoro-acetic acid
- 3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-
imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-ylamino}-benzoic
acid compound with trifluoro-acetic acid
- 2-[4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-
20 imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-methyl-propionic acid ethyl
ester
- 2-[4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-
imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-methyl-propionic acid
- 3-[4-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-5,5-
25 dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

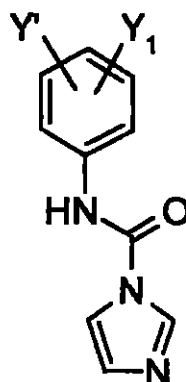
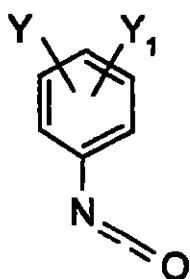
the said products of formula (I) being in all the
possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric

isomer forms and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (I)

The compounds of the general formula I can be prepared by initially converting an aniline of the general formula 1 in which Y and Y₁ have the meanings stated for Y and Y₁



by reaction with phosgene diphosgene or triphosgene or by activation with carbonyldiimidazole or a reagent of a similar type into a reactive intermediate such as for example the isocyanate 2 or the carbonylimidazole derivative 3

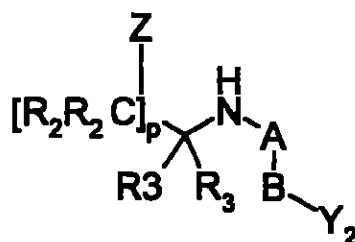


These reactive derivatives are prepared in an inert organic solvent such as for example toluene 1,2-dichloroethane or THF at a temperature between -20 °C and the reflux temperature of the particular solvent Preferred solvents are toluene and 1,2-dichloroethane and preferred reaction temperatures are from -20 to +5 °C during the addition and subsequent heating to the reflux temperature to complete the reaction The reaction can be

assisted by addition of a base but is preferably carried out without addition of base

The reactive derivatives of the general formula 2 can be isolated, but the intermediates are preferably used
5 without further purification where appropriate after replacement of the solvent directly for further reaction

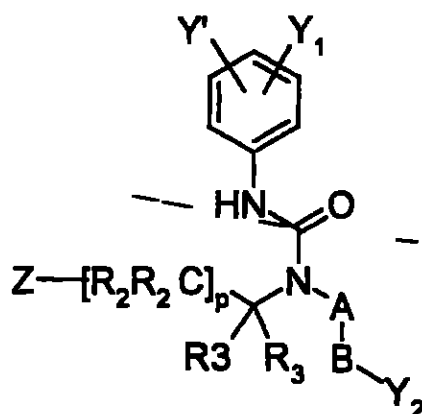
Reaction of the intermediates with a structural unit of the general formula 4 in which Z is COOR or CN is carried
10 out in an inert organic solvent such as for example toluene chlorobenzene THF dioxane or ethyl acetate at a temperature between room temperature and the reflux temperature of the solvent The reaction can be assisted by addition of a base such as for example triethylamine
15 or potassium tert-butoxide but is preferably carried out without addition of base The initial linkage of the reactive intermediates 2 or 3 with the amino derivative of the general formula 4 and the subsequent ring closure to form the central heterocycle is preferably carried out
20 in one step



4

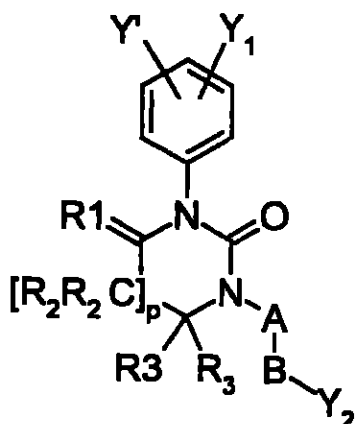
However it is also possible alternatively to form the central heterocycle in a second step by heating the open-
25 chain intermediate of the general formula 5 in a higher-boiling solvent or in aqueous mineral acids

52

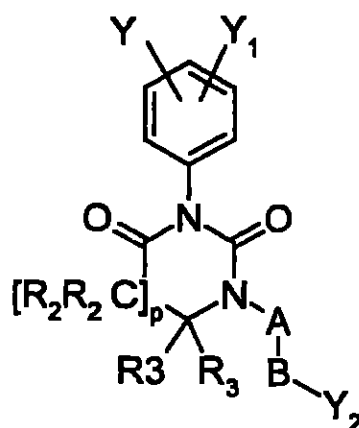


5

In the case where Z is CN the products of the general formula Ia (R1=N) are obtained and can be converted through the action of aqueous mineral acid into compounds of the general formula Ib



Ia

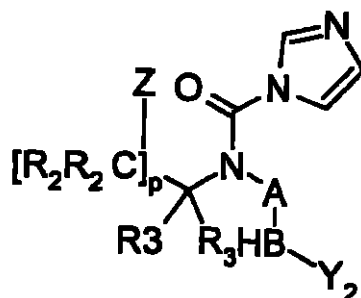


Ib

The compounds of the general formulae Ia and Ib prepared in this way in which the variables have the meanings stated above for the compound of the general formula I can be converted by derivatization reactions known to the skilled worker into compounds of the general formula I

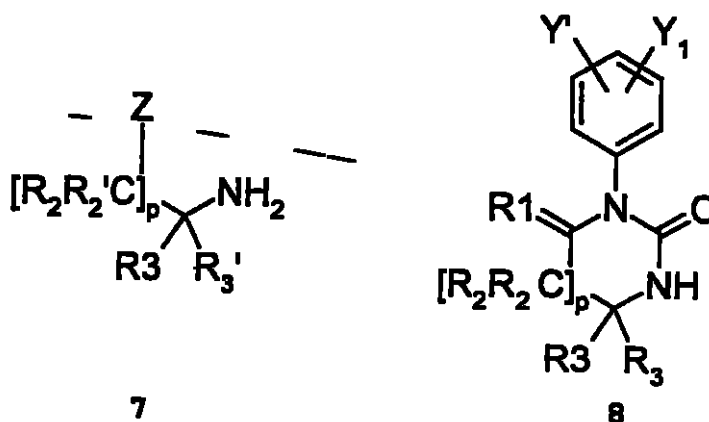
An alternative approach to compounds of the general formula I is provided by reaction of the structural unit 4 with carbonyldiimidazole phosgene diphosgene or triphosgene to give a reactive intermediate. The reaction is preferably carried out with carbonyldiimidazole in an

inert organic solvent such as for example toluene 1 2-dichloroethane or THF at a temperature between -20 C and RT THF is the particularly preferred solvent The intermediates such as for example the derivatives of the general formula 6 (reaction with carbonyldiimidazole) are then reacted in a solvent such as for example DMF toluene 1 2-dichloroethane or THF with an aniline of the general formula 1 The reaction is preferably carried out at a temperature between RT and the boiling point of the solvent Open-chain intermediates are preferably cyclized directly to compounds of the general formula Ia and b which can be converted by further derivatization reactions known to the skilled worker into compounds of the general formula I



6

The compounds of the general formula Ia can additionally be obtained by reacting compounds of the general formulae 2 and 3 with a structural unit of the general formula 7



7

8

The resulting derivatives of the general formula 8 can then be converted by the action of a halide Hal-A-B-Y₂ or a related reagent of similar reactivity in which A, B and Y₂ have the meanings mentioned for A, B and Y₂ and which are obtainable by conventional processes known to the skilled worker in compounds of the general formula Ia

The reactions are preferably carried out in an organic solvent such as for example dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, ethyl acetate or acetone in the presence of a base such as for example potassium carbonate, caesium carbonate, sodium hydride or potassium tert-butoxide. Dimethylformamide and caesium carbonate are preferably used.

All reactions for the synthesis of the compounds of the formula (I) are per se well-known to the skilled person and can be carried out under standard conditions according to or analogously to procedures described in the literature for example in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart or Organic Reactions, Wiley & Sons, New York.

It may be noted that during or after the process some intermediates, compounds or some compounds of formula (I) may be transformed to obtain some (or other) compounds of formula (I) and for that to obtain products or other products of formula (I) these products may be subjected if desired and necessary to one or more of the following conversion reactions in any order:

a) a reaction for esterification of an acid function

- b) a reaction for saponification of an ester function to an acid function
 - c) a reaction for oxidation of an alkylthio group to the corresponding sulfoxide or sulfone group
 - 5 d) a reaction for conversion of a ketone function to an oxime function
 - e) a reaction for reducing a free or esterified carboxyl function to an alcohol function
 - f) a reaction for conversion of an alkoxy function to a
 - 10 hydroxyl function or alternatively of a hydroxyl function to an alkoxy function
 - g) a reaction for oxidation of an alcohol function to an aldehyde acid or ketone function
 - h) a reaction for conversion of a nitrile radical to a
 - 15 tetrazolyl
 - i) a reaction for reduction of nitro compounds to amino compounds
 - j) a reaction for removal of the protecting groups that may be borne by the protected reactive functions
 - 20 k) a reaction for salification with a mineral or organic acid or with a base to obtain the corresponding salt
 - l) a reaction for resolution of the racemic forms to resolved products
- said products of formula (I) thus obtained being in any
- 25 possible racemic enantiomeric or diastereoisomeric isomer form

It may be noted that such reactions for converting substituents into other substituents may also be performed on the starting materials and also on the

30 intermediates as defined above before continuing the synthesis according to the reactions indicated in the process described above

The various reactive functions that may be borne by certain compounds of the reactions defined above may if

35 necessary be protected these are for example hydroxyl acyl free carboxyl or amino and monoalkylamino

radicals which may be protected with the appropriate protecting groups

The following nonexhaustive list of examples of protection of reactive functions may be mentioned

- 5 - the hydroxyl groups may be protected for example with alkyl radicals such as tert-butyl trimethylsilyl tert-butyldimethylsilyl methoxymethyl tetrahydropyranyl benzyl or acetyl
- the amino groups may be protected for example with
10 acetyl trityl benzyl tert-butoxycarbonyl benzyloxycarbonyl phthalimido radicals or other radicals known in peptide chemistry
- the acyl groups such as the formyl group may be protected for example in the form of cyclic or
15 noncyclic ketals or thioketals such as dimethyl or diethylketal or ethylene dioxyketal or diethylthioketal or ethylenedithioketal
- the acid functions of the products described above may be if desired amidated with a primary or secondary
20 amine for example in methylene chloride in the presence for example or 1-ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride at room temperature
- the acid functions may be protected for example in the form of esters formed with readily cleavable esters
25 such as benzyl esters or tert-butyl esters or esters known in peptide chemistry

These reactions a) to k) indicated above may be performed for example as indicated below

- a) The products described above may if desired undergo
30 on the possible carboxyl functions, esterification reactions that may be performed according to the usual methods known to those skilled in the art
- b) The possible conversions of ester functions into an acid function of the products described above may be if
35 desired performed under the usual conditions known to those skilled in the art especially by acid or alkaline

hydrolysis for example with sodium hydroxide or potassium hydroxide in alcoholic medium such as for example in methanol or alternatively with hydrochloric acid or sulfuric acid

- 5 c) The possible alkylthio groups in the products described above in which the alkyl radical is optionally substituted with one or more halogen atoms especially fluorine may if desired be converted into the corresponding sulfoxide or sulfone functions under the
10 usual conditions known to those skilled in the art such as for example with peracids such as for example peracetic acid or meta-chloroperbenzoic acid or alternatively with ozone oxone or sodium periodate in a solvent such as for example methylene chloride or
15 dioxane at room temperature

The production of the sulfoxide function may be promoted with an equimolar mixture of the product containing an alkylthio group and the reagent such as especially a peracid

- 20 The production of the sulfone function may be promoted with a mixture of the product containing an alkylthio group with an excess of the reagent such as especially a peracid

- d) The reaction for conversion of a ketone function into an oxime may be performed under the usual conditions known to those skilled in the art such as especially a reaction in the presence of an optionally O-substituted hydroxylamine in an alcohol such as for example ethanol at room temperature or with heating

- 30 e) The possible free or esterified carboxyl functions of the products described above may be if desired reduced to an alcohol function by the methods known to those skilled in the art the possible esterified carboxyl functions may be if desired reduced to an alcohol
35 function by the methods known to those skilled in the art and especially with lithium aluminum hydride in a solvent

such as for example tetrahydrofuran or dioxane or ethyl ether

The possible free carboxyl functions of the products described above may be if desired reduced to an alcohol
5 function especially with boron hydride -

f The possible alkoxy functions such as especially methoxy in the products described above may be if desired converted into a hydroxyl function under the usual conditions known to those skilled in the art for
10 example with boron tribromide in a solvent such as for example methylene chloride with pyridine hydrobromide or hydrochloride or with hydrobromic acid or hydrochloric acid in water or trifluoroacetic acid at reflux

g) The possible alcohol functions of the products
15 described above may be if desired converted into an aldehyde or acid function by oxidation under the usual conditions known to those skilled in the art such as for example by the action of manganese oxide to obtain the aldehydes or of Jones reagent to access the acids

20 h) The possible nitrile functions of the products described above may be if desired converted into tetrazolyl under the usual conditions known to those skilled in the art such as for example by cycloaddition of a metal azide such as for example
25 sodium azide or a trialkyltin azide on the nitrile function as indicated in the method described in the article referenced as follows

J Organometallic Chemistry 33 337 (1971) KOZIMA S et al

30 It may be noted that the reaction for conversion of a carbamate into urea and especially of a sulfonylcarbamate into sulfonylurea may be performed for example at the reflux point of a solvent such as for example toluene in the presence of the appropriate amine

35 It is understood that the reactions described above may be performed as indicated or alternatively where

appropriate according to other common methods known to those skilled in the art

1) The removal of protecting groups such as for example those indicated above may be performed under the usual conditions known to those skilled in the art especially via an acid hydrolysis performed with an acid such as hydrochloric acid benzenesulfonic acid or para-toluenesulfonic acid formic acid or trifluoroacetic acid or alternatively via a catalytic hydrogenation

10 The phthalimido group may be removed with hydrazine

A list of various protecting groups that may be used will be found for example in patent BF 2 499 995

j) The products described above may if desired be subjected to salification reactions for example with a mineral or organic acid or with a mineral or organic base according to the usual methods known to those skilled in the art

k) The possible optically active forms of the products described above may be prepared by resolving the racemic mixtures according to the usual methods known to those skilled in the art

The possible reactive functions are hydroxyl or amino functions Usual protecting groups are used to protect these functions Examples that may be mentioned include the following protecting groups for the amino radical tert-butyl tert-amyl trichloroacetyl chloroacetyl benzhydryl trityl formyl benzyloxycarbonyl

Protecting groups for the hydroxyl radical that may be mentioned include ~~radicals~~ such as formyl chloroacetyl tetrahydropyranyl trimethylsilyl and tert-butyl dimethylsilyl

It is clearly understood that the above list is not limiting and that other protecting groups which are known for example in peptide chemistry may be used A list of such protecting groups is found for example in

French patent 2 499 995 the content of which is incorporated herein by reference

The possible reactions for removal of the protecting groups are performed as indicated in said patent
5 2 499 995 The preferred method of removal is acid hydrolysis with acids chosen from hydrochloric acid benzenesulfonic acid or para-toluenesulfonic acid formic acid or trifluoroacetic acid Hydrochloric acid is preferred

10 The possible reaction for hydrolysis of the $>C=NH$ group to a ketone group is also preferably performed using an acid such as aqueous hydrochloric acid for example at reflux

An example of removal of the tert-butyldimethylsilyl group using hydrochloric acid is given below in the
15 examples

- The possible esterification of a free OH radical is performed under standard conditions An acid or a functional derivative for example an anhydride such as
20 acetic anhydride in the presence of a base such as pyridine may be used for example

The possible esterification or salification of a COOH group is performed under the standard conditions known to those skilled in the art

25 - The possible amidation of a COOH radical is performed under standard conditions A primary or secondary amine may be used on a functional derivative of the acid for example a symmetrical or mixed anhydride

The products of formula (I) according to the present
30 invention may be prepared by application or adaptation of known methods and especially of the methods described in the literature such as for example those described by R C Larock in Comprehensive Organic Transformations VCH publishers 1989

In the reactions described below it may be necessary to protect reactive functional groups such as for example hydroxyl, amino imino thio or carboxyl groups when these groups are desired in the final product but when
5 their participation is not desired in the reactions for synthesizing the products of formula (I) Conventional protecting groups may be used in accordance with the usual standard practices for instance those described for example by T W Greene and P G M Wuts in
10 "Protective Groups in Organic Chemistry John Wiley and Sons 1991

The anilines of the general formula 1 are in some cases commercially available or are described in the literature or can be obtained from derivatives disclosed in the
15 literature by transformations known to a person skilled in the art The precursors 4 can be obtained for example by reductive amination of aldehydes of the general formula OHC-A-B-Y_2 which are commercially available or are prepared by conventional processes with amino
20 acid derivatives or amino nitriles of the general formula 7

The products of the present invention are endowed with advantageous pharmacological properties it has been found that they especially have inhibitory properties on
25 protein kinases

Among these protein kinases mention is made especially of IGF1R

Mention is also made of FAK Mention is also made of AKT

These properties thus make products of general formula
30 (I) of the present invention usable as medicinal products

for treating malignant tumours

The products of formula (I) may also be used in the veterinary field

A subject of the invention is thus the use as medicinal products of the pharmaceutically acceptable products of general formula (I) as above defined

A subject of the invention is particularly the use as medicinal products of the products the names of which are given hereinbelow

- 10 - 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-Isopropyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-Diethylamino-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 15 - 3-(4-sec-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 5,5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-(4-(2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-phenyl)-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 20 - 5,5-Dimethyl-3-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 3-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

- 3-[4-(Ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 5 5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-[4-(thiophen-2-ylsulfanyl)-phenyl]-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 3-[4-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 10 - 3-(4-Isopropyl-3-nitro-phenyl)-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione
- 3-(3-Amino-4-isopropyl-phenyl)-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione

the said products of formula (I) being in all the
15 possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms, and also the pharmaceutically acceptable addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (I)

20 A subject of the invention is particularly the use as medicinal products of the products the names of which are given hereinbelow

- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5 5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4- dione
- 25 - 3-(4-Isopropyl-phenyl)-5 5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4- dione

- 3-(4-Diethylamino-phenyl)-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 3-(4-sec-Butyl-phenyl)-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 5 - 5 5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-[4-(2 2 2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 5 5-Dimethyl-3-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 10 - 3-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 3-[4-(Ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 15 - 5 5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-[4-(thiophen-2-ylsulfanyl)-phenyl]-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 3-[4-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 20

the said products of formula (I) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the pharmaceutically acceptable addition salts with mineral and organic acids or with
25 mineral and organic bases of the said products of formula (I)

A subject of the invention is particularly the use as

medicinal products of the products the names of which are given hereinbelow

- 5 5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-(4-[2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-1-trifluoromethyl-ethyl]-phenyl)-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-(2-phenylpyridin-4-ylmethyl)-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione
- 10 - 3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-N,N-dimethylbenzamide
- 4-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-N,N-dimethylbenzamide
- 15 - 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione
- 3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-1,1-dimethylbenzamide
- 20 - 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(2,6-dimethoxy-pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

- N-(4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl)-4-methoxybenzamide
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-[2-(1-methylpiperidin-4-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyrazin-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(4-methoxy-2-methylphenylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(2,6-dimethyl-pyrimidin-4-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(4-methoxy-phenylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione
- N-(4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl)-3-morpholin-4-ylbenzamide
- N-(4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide

- 3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-ylamino}-benzoic acid ethyl ester compound with trifluoro-acetic acid
- 3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-5-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-benzoic acid methyl ester compound with trifluoro-acetic acid
- 3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-ylamino}-benzoic acid tert-butyl ester compound with trifluoro-acetic acid
- 10 - 3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-ylamino}-benzoic acid compound with trifluoro-acetic acid
- 2-[4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-methyl-propionic acid ethyl ester
- 15 ester
- 2-[4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-methyl-propionic acid
- 3-[4-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione
- 20 the said products of formula (I) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the pharmaceutically acceptable addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula
- 25 (I)

The products may be administered via the parenteral buccal perlingual rectal or topical route

A subject of the invention is also pharmaceutical compositions characterized in that they contain as active principle at least one of the medicinal products of general formula (I)

5 These compositions may be in the form of injectable solutions or suspensions tablets coated tablets capsules syrups suppositories creams ointments and lotions These pharmaceutical forms are prepared according to the usual methods The active principle may
10 be incorporated into excipients usually used in these compositions such as aqueous or nonaqueous vehicles talc gum arabic lactose starch magnesium stearate cocoa butter fatty substances of animal or plant origin paraffin derivatives glycols various wetting
15 dispersing or emulsifying agents and preserving agents

The usual dose which varies according to the individual treated and the complaint under consideration may be for example from 10 mg to 500 mg per day orally in man

The present invention thus relates to the use of products
20 of formula (I) as defined above or of pharmaceutically acceptable salts of said products of formula (I) for the preparation of medicinal products for inhibiting the activity of protein kinases and especially of a protein kinase

25 The present invention thus relates to the use of products of formula (I) as defined above or of pharmaceutically acceptable salts of said products of formula (I) in which the protein kinase is a protein tyrosine kinase

The present invention thus relates to the use of products
30 of formula (I) as defined above or of pharmaceutically acceptable salts of said products of formula (I) in which the protein kinase is chosen from the following group

IGF1 Raf EGF PDGF VEGF Tie2 KDR Flt1-3 FAK Src
Abl cKit cdk1-9 Auroral-2 cdc7, Akt Pdk S6K Jnk
IR FLK-1 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 FGFR5 PLK Pyk2
CDK7 CDK2 et EGFR

- 5 Such protein kinase is chosen more especially in the following group IGF1 cdc7 Auroral-2 Src Jnk FAK KDR IR Tie2 CDK7 CDK2 et EGFR

The present invention thus relates particularly to the use of products of formula (I) as defined above or of
10 pharmaceutically acceptable salts of said products of formula (I) in which the protein kinase is IGF1R

The present invention also relates to the use of products of formula (I) as defined above or of pharmaceutically acceptable salts of said products of formula (I) in which
15 the protein kinase is FAK

The present invention also relates to the use of products of formula (I) as defined above or of pharmaceutically acceptable salts of said products of formula (I) in which the protein kinase is AKT

- 20 The present invention also relates to the use of products of formula (I) as defined above or of pharmaceutically acceptable salts of said products of formula (I) in which the protein kinase is in a cell culture and also to this use in a mammal

- 25 The present invention thus relates to the use of products of formula (I) as defined above or of pharmaceutically acceptable salts of said products of formula (I) for the preparation of a medicinal product for preventing or treating a disease characterized by deregulation of the
30 activity of a protein kinase and especially such a disease in a mammal

The present invention relates to the use of products of formula (I) as defined above or of pharmaceutically acceptable salts of said products of formula (I) for the preparation of a medicinal product for preventing or
5 treating a disease belonging to the following group disorders of blood vessel proliferation fibrotic disorders disorders of mesangial cell proliferation acromegaly metabolic disorders allergies asthma Crohn's disease thrombosis diseases of the nervous
10 system retinopathy psoriasis rheumatoid arthritis diabetes muscle degeneration aging age related macula degeneration oncology diseases and cancer

The present invention thus relates to the use of products of formula (I) as defined above or of pharmaceutically
15 acceptable salts of said products of formula (I) for the preparation of a medicinal product for treating oncology diseases

The present invention relates particularly to the use of products of formula (I) as defined above or of
20 pharmaceutically acceptable salts of said products of formula (I) for the preparation of a medicinal product for treating cancers

Among these cancers the present invention is most particularly of interest in the treatment of solid
25 tumours and the treatment of cancers that are resistant to cytotoxic agents

Among these cancers the present invention relates most particularly to the treatment of breast cancer stomach cancer cancer of the colon lung cancer cancer of the
30 ovaries cancer of the uterus brain cancer cancer of the kidney cancer of the larynx cancer of the lymphatic system cancer of the thyroid cancer of the urogenital tract cancer of the tract including the seminal vesicle

46

and prostate bone cancer cancer of the pancreas and melanomas

The present invention is even more particularly of interest in treating breast cancer, cancer of the colon
5 and lung cancer

The present invention also relates to the use of products of formula (I) as defined above or of pharmaceutically acceptable salts of said products of formula (I) for the preparation of a medicinal product for cancer
10 chemotherapy

As medicinal products according to the present invention for cancer chemotherapy the products of formula (I) according to the present invention may be used alone or in combination with chemotherapy or radiotherapy or
15 alternatively in combination with other therapeutic agents

The present invention thus relates especially to the pharmaceutical compositions as defined above also containing active principles of other chemotherapy
20 medicinal products for combating cancer

Such therapeutic agents may be commonly used antitumour agents

As examples of known inhibitors of protein kinases mention may be made especially of butyrolactone
25 flavopiridol 2-(2-hydroxyethylamino)-6-benzylamino-9-methylpurine olomucine Glivec and Iressa

The products of formula (I) according to the present invention may thus also be advantageously used in combination with antiproliferative agents as examples of
30 such antiproliferative agents but without however being limited to this list mention may be made of

aromatase inhibitors antiestrogens the topoisomerase I
 inhibitors the topoisomerase II inhibitors microtubule-
 active agents alkylating agents histone deacetylase
 inhibitors farnesyl transferase inhibitors COX-2
 5 inhibitors MMP inhibitors mTOR inhibitors
 antineoplastic antimetabolites platinum compounds
 compounds that reduce the activity of protein kinases and
 also anti-angiogenic compounds gonadorelin agonists
 antiandrogens benzamides biphosphorates and
 10 trastuzumab

Examples that may thus be mentioned include anti-
 microtubule agents for instance taxoids vinca
 alkaloids alkylating agents such as cyclophosphamide
 DNA-intercalating agents for instance cis-platinum
 15 agents that are interactive on topoisomerase for
 instance camptothecin and derivatives antiracemicals
 for instance adriamycin antimetabolites for instance
 5-fluorouracil and derivatives and the like

The present invention thus relates to products of formula
 20 (I) as protein kinase inhibitors said products of
 formula (I) being in any possible racemic or diastereoisomeric isomer form and also salts
 of said products of formula (I) with
 pharmaceutically acceptable mineral and organic acids or
 25 with pharmaceutically acceptable mineral and organic
 bases and also the prodrugs thereof

The present invention relates particularly to products of
 formula (I) as defined above as IGF1R inhibitors

The present invention also relates to products of formula
 30 (I) as defined above as FAK inhibitors

The present invention also relates to products of formula
 (I) as defined above as AKT inhibitors

The present invention relates more particularly to the products of formula (IA) as defined above as IGF1R inhibitors

The examples whose preparation follows are thus products of formula (I) as defined above and illustrate the present invention without however limiting it

Example 1 3-(4-Dimethylamino-phenyl)-5-methyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

2 g (1.02 mmol) of Polystyrene AM RAM (Rink resin) (0.51 mmol/g) are suspended in 20 ml of DMF in a 50 ml syringe fitted with a sinter. After agitation for 10 minutes, the DMF is filtered and replaced with 10 ml of a 50% solution of piperidine in DMF. After agitation for one hour at room temperature, the solution is filtered and the resin washed successively with 3 x 10 ml of DMF, 2 x 10 ml of methanol and 3 x 10 ml of DMF. A solution of 0.94 g of Fmoc-Ala(OH) (3 mmol), 0.41 g of HOBt (3 mmol) and 0.48 ml of DIC (3 mmol) in 10 ml of DMF is added to the resin. The syringe is agitated overnight at room temperature and the resin is then washed successively with 5 x 10 ml of DMF, 3 x 10 ml of MeOH and 5 x 10 ml of DCM. Next, 10 ml of a 50% solution of piperidine are introduced into the syringe. After agitation for 1 hour, the solution is filtered and the resin washed with 5 x 10 ml of DMF, 2 x 10 ml of MeOH, 3 x 10 ml of DCM and 3 x 10 ml of THF. Next, a solution of 0.48 ml of pyridine-4-carboxaldehyde (5 mmol) in 10 ml of a 50/50 THF/TEOF mixture is added to 2.1 g (1 mmol) of the resin. After agitation overnight at room temperature, the solution is filtered and the resin washed with 10 x 10 ml

of THF 1.26 g of sodium cyanoborohydride (10 mmol) in a mixture of 3 ml of MeOH, 7 ml of dichloroethane and 0.2 ml of acetic acid is then added to the resin. The resin is agitated overnight and then after filtration
5 washed with 10 ml of DCM, 3 ml of MeOH and 5 ml of DCM. In parallel, a solution of 0.563 g of 4-dimethyl-aniline (0.25 mmol) is treated with 0.025 g of triphosgene (0.083 mmol) followed by 0.023 ml of pyridine (0.25 mmol) at 0 °C under nitrogen. After the
10 temperature has warmed gradually to room temperature, the reaction is stirred for 1 hour and a further 0.23 ml of pyridine in 1 ml of DMF is added to the mixture. The solution obtained is transferred into a syringe containing 100 mg of the previous resin (0.1 mmol). The
15 syringe is shaken 2 hours. The mixture is then filtered and the resin washed with 5 ml of DCM, 3 ml of MeOH and 2 ml of DCM. Finally, the resin is treated with 1 ml of a 90% solution of trifluoroacetic acid in water. The mixture is agitated for 2 hours and then
20 filtered. The resin is washed with 1 ml of MeOH followed by 1 ml of DCM. The combined filtrates are evaporated under vacuum. The crude product is directly purified by preparative LC-MS giving 12.8 mg (overall yield = 60%) of expected product, which is isolated in the form of a white
25 solid.

MS(ES) m/e = 325

HPLC Retention time [min] = 2.77

(YMC basic S5 column 2—85% ACN/H₂O gradient over 7 min)

Example 2 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-
30 quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

To a suspension of 497 mg triphosgene in 3 ml toluene at 100°C a solution of 250 mg 4-tert-butyl-phenylamine and 0.55 ml ethyl-diisopropyl-amine in 2 ml toluene was slowly added and the resulting mixture was stirred for 4 hours at 100 C. After cooling to room temperature the yellow oil that separated was directly subjected to the subsequent reaction without further purification. The oil was dissolved in 2 ml tetrahydrofuran and 221 mg 2-methyl-2-[(quinolin-4-ylmethyl)-amino]-propionic acid methyl ester were added. Afterwards the reaction mixture was heated for 12 hours at 90 C. After removal of the solvent under reduced pressure the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a dichloromethane/ methanol gradient. The crude product was purified in addition by preparative HPLC (C18 reverse phase column, elution with a water/ acetonitrile gradient with 0.1% trifluoroacetic acid). Lyophilization of the solution yielded a white solid. Yield 12.6 mg.

MS(ES⁺) m/e = 402

¹H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): δ = 8.95 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.20 (s, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.32 (s, 9H).

Example 3 3-(4-Isopropyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

To a suspension of 548 mg triphosgene in 3 ml toluene at 100 C a solution of 250 mg 4-isopropyl-phenylamine and 0.61 ml ethyl-diisopropyl-amine in 2 ml toluene was slowly added and the resulting mixture was stirred for 4 hours at 100 C. After cooling to room temperature the mixture was directly subjected to the subsequent

reaction 240 mg 2-methyl-2-[(quinolin-4-ylmethyl)-
amino]-propionic acid methyl ester were added and the
resulting mixture was stirred for further 12 hours at
90 C After cooling to room temperature the precipitated
5 solid was collected and dissolved in a mixture of 2 ml
acetonitrile and 0.25 ml water After filtration the
clear solution was purified by preparative HPLC (C18
reverse phase column elution with a water/ acetonitrile
gradient with 0.1% trifluoroacetic acid) Lyophilization
10 of the fractions containing the product yielded a white
solid Yield 49.8 mg

MS(ES⁺) m/e = 388

¹H-NMR (500 MHz DMSO/TMS) δ = 8.96 (d 1H) 8.35 (d
1H) 8.13 (d 1H) 7.92 (t 1H) 7.78 (t 1H) 7.75 (d
15 1H) 7.39 (s 4H) 5.20 (s 2H) 2.96 (m 1H) 1.45 (s
6H) 1.24 (d 6H)

Example 4a 4-isopropyl-3-nitroaniline

25 g (185 mmol) 4-isopropylaniline were dissolved in
260 ml conc sulfuric acid and treated at -5 C
20 17.9 g nitric acid (65%) After stirring the mixture at
0 C for 0.5 h the reaction mixture was poured on
water the precipitating product collected via filtration
and dried The resulting 23.8 g product were essentially
pure and were used for the subsequent step without
25 further purification

MS(ES⁺) m/e = 181

LC/MS Retention time [min] = 1.96

Example 4 3-(4-Isopropyl-3-nitro-phenyl)-5,5-dimethyl- 1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

30 6.04 g (30 mmol) diphosgene in 50 ml 1,2-dichloroethane
were treated at -20 C with a solution of 2 g (11.1 mmol)

3-nitro-4-isopropyl-aniline in 20 ml 1,2-dichloroethane. The mixture was allowed to come to room temperature and then was heated to 50 °C for 5h. After standing overnight the solvent was evaporated and the residual oil was taken up in 40ml THF. 3.93 g (18.7 mmol) 2-methyl-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-propionic acid methyl ester in 30 ml THF were added and the mixture was refluxed for 6h. The solvent was evaporated and the residue taken up in ethylacetate and washed with water. The organic phase was dried, the solvent evaporated and the residue was purified by preparative HPLC (C18 reversed phase column, elution with a water (0.1% trifluoroacetic acid)/acetonitrile gradient). Yield 2.7 g.

MS(ES⁺) m/e = 383

HPLC Retention time [min] = 1.67

Example 5 3-(3-Amino-4-isopropyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

2.64 g (6.90 mmol) 5,5-dimethyl-3-(3-nitro-4-isopropyl-phenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione were dissolved in 50 ml acetic acid. 7.22 g zinc dust were added in portions while temperature was kept below 45 °C. The mixture was stirred for 1h at RT, then diluted with 100 ml water, made alkaline with 6N sodium hydroxide solution and extracted with methylene chloride. Separating zinc salts were removed by filtration over celite. Evaporation of the combined organic phases yielded 1.53 g product that were used without further purification.

MS(ES⁺) m/e = 353

HPLC Retention time [min] = 0.91

Example 6 5,5-Dimethyl-3-(4-phenylamino-phenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

5.1 g (25 mmol) 2-methyl-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-propionic acid methyl ester were dissolved in 102 ml tetrahydrofuran and treated at 0 °C with 4.46 g (27.5 mmol) carbonyldiimidazole. The mixture was stirred for 15 min at 0 °C and 1 h at RT. A 2 ml aliquot of this solution was given to (0.5 mmol) of the appropriate aniline dissolved in 1 ml DMF and stirred at 50 °C for 15 h. Then the reaction mixture was filtered and the solvent was evaporated. The residue was taken up in 20 ml ethylacetate and washed with 20 ml 5% NaHCO₃ solution and 20 ml 5% NaCl solution. The phases were separated, the organic phase dried over Chromabond XTR and the solvent evaporated. The raw product was purified by preparative HPLC (C18 reverse phase column, elution with a water/acetonitrile gradient with 0.1% trifluoroacetic acid). Yield: 7.7 mg.

MS(ES⁺) m/e = 387

HPLC Retention time [min] = 1.51

The following compounds were prepared as described for example 6.

Example 7 3-(4-Diethylamino-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

Yield: 20 mg

MS(ES⁺) m/e = 367

HPLC Retention time [min] = 0.71

- Example 8** 3-(4-sec-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
Yield 46.4 mg
5 MS(ES⁺) m/e = 352
HPLC Retention time [min] = 1.61
- Example 9** 5,5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
10 Yield 16 mg
MS(ES⁺) m/e = 462
HPLC Retention time [min] = 1.38
- Example 10** 5,5-Dimethyl-3-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
15 Yield 50 mg
MS(ES⁺) m/e = 379
HPLC Retention time [min] = 0.81
- Example 11** 3-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
20 Yield 46.1 mg
MS(ES⁺) m/e = 352
HPLC Retention time [min] = 1.44
- Example 12** 3-(3-Fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
25 Yield 15.3 mg
MS(ES⁺) m/e = 399
30 HPLC Retention time [min] = 1.06
-

Example 13 3-[4-(Ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate

Yield 20 2 mg

5 MS(ES) m/e = 381

HPLC Retention time [min] = 0 71

Example 14 5 5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-[4-(thiophen-2-ylsulfanyl)-phenyl]-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate

10 Yield 28 9 mg

MS(ES) m/e = 410

HPLC Retention time [min] = 1 52

Example 15 3-(4-Benzenesulfonyl-3-chloro-phenyl)-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione

15 trifluoroacetate

Yield 4 3 mg

MS(ES⁺) m/e = 471

HPLC Retention time [min] = 1 53

Example 16 3-[4-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-5 5-

20 dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione

trifluoroacetate

Yield 35 8 mg

MS(ES⁺) m/e = 422

HPLC Retention time [min] = 1 74

25 **Example 17** 3-(4-Benzenesulfonyl-phenyl)-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione

trifluoroacetate

Yield 39 8 mg

MS(ES⁺) m/e = 436

30 HPLC Retention time [min] = 1 28

If not stated otherwise LC/UV/MS experiments have been conducted with a Waters 1525 pump a Waters 2488 UV detector and a multiplexed ESI-TOF mass spectrometer (Micromass MUX-LCT) using YMC J'sphere H80 (30*2.1 mm 5 4u 80A) columns UV data have been recorded at 220 nm and at 254 nm For gradient separation H₂O+0.05% TFA and ACN+ 0.05% TFA are mixed in 95:5 (0 min) to 5:95 (3.4 min) to 5:95 (4.4 min) ratios at a flow rate of 1 ml min⁻¹

10 Example 18

3-[4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-benzenesulfonyl]-propionitrile compound with trifluoro-acetic acid

Was prepared as described for example 6

15 M+H⁺ measured = 413

LC/MS retention time [min] = 0.99

Example 19

N-[2-Chloro-4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-6-fluoro-phenyl]-acetamide 20 compound with trifluoro-acetic acid

Was prepared as described for example 6

M+H⁺ measured = 405

LC/MS retention time [min] = 1

Example 20

5 5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-[4-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-imidazolidine-2,4-dione compound with trifluoro-acetic acid

5 Was prepared as described for example 6

M+H⁺ measured = 429

LC/MS retention time [min] = 1.19

Example 21

10 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-N-methyl-benzenesulfonamide compound with trifluoro-acetic acid

Was prepared as described for example 6

M+H⁺ measured = 389

15 LC/MS retention time [min] = 0.83

Example 22

4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-N-ethyl-benzenesulfonamide compound
20 with trifluoro-acetic acid

Was prepared as described for example 6

M+H⁺ measured = 403

LC/MS retention time [min] = 0.93

Example 23

3-(4 -Fluoro-biphenyl-3-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione compound with
5 trifluoro-acetic acid

Was prepared as described for example 6

M+H⁺ measured = 390

LC/MS retention time [min] = 1.46

10 Example 24

5,5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-{4-[2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-1-trifluoromethyl-ethyl]-phenyl}-imidazolidine-2,4-dione

Was prepared as described for example 6

15 M+H⁺ measured = 559

LC/MS retention time [min] = 1.22

General Procedure for the synthesis of examples 18 to 37
Steps A and B

20 5.17 mmol of 1,1'-Carbonyldimidazole and 0.86 mmol of imidazole are dissolved in 10 ml THF and cooled to 0 °C. A solution of the aromatic amine (4.31 mmol) in a suitable amount of THF (5 to 10 ml) is added over 15 min. The reaction mixture is allowed to reach RT and stirred for

another 2h Then 4.3 mmol of Net3 and 4.3 mmol of 2-amino-2-methyl-propionic acid methyl ester acid hydrochlorid are added and the resulting mixture is stirred until completion of the reaction After the
5 evaporation of the solvent the crude product is pure enough for the next step

Step

C

3 mmol of the product of step 2 are dissolved in a
10 mixture of 5 ml dioxane and 5 ml 2N HCl and heated to reflux for 3h After evaporation of the solvent the resulting material is sufficiently pure for the next step

15 Step

D

0.317 mmol of the hydantoine from step C and 0.634 mmol of 2-chloro-4-chloromethyl-pyridine are dissolved in 5 ml of DMF and after the addition of 1.427 mmol of Cs_2CO_3 the resulting mixture is heated to reflux for 3 h After
20 evaporation of the solvent the residue is subjected to chromatography on silica gel using a heptane-ethylacetate gradient

Step

E

0.1 mmol of the product of step 4 and 0.15 mmol of any amine amide or urea is dissolved in 5 ml of dioxane After the addition of 0.38 mmol of Cs_2CO_3 and 0.012 mmol Xanthphos and 0.01 mmol $\text{Pd}(\text{Oac})_2$ the resulting mixture is heated to 120 °C for 4 to 12 h The reaction is monitored
30 by TLC After completion of the reaction the mixture is filtered the solvent evaporated and the residue subjected to chromatography on a HPLC system

85

Yields are between 9% and 65%

Step F
 0,39 mmol of the product of step 4 and 0,43 mmol of the
 5 corresponding acid are dissolved in 5 ml of DMF. 0,09 mmol
 of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ and 0,9 ml of 1N Na_2CO_3 are added and the
 resulting mixture is heated to 100 °C until completion of
 the reaction (monitored by TLC).
 The solvent is evaporated and the residue subjected to
 10 chromatography on a HPLC system.
 Yields are between 20% and 70%.

Example 25

15 1-(2-Chloro-pyridin-4-ylmethyl)-5,5-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-imidazolidine-2,4-dione

Starting from 4-Bromaniline in step A one can isolate 3-
 (4-Bromo-phenyl)-1-(2-chloro-pyridin-4-ylmethyl)-5,5-
 dimethyl-imidazolidine-2,4-dione after step D.
 20 0,367 mmol of this compound are heated together with
 0,404 mmol of morpholine, 0,918 mmol of Cs_2CO_3 and 36,7
 μmol of BINAP and 28 μmol of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in 1 ml of
 dioxane to 90 °C for 6 hours. The solvent is evaporated *in*
 vacuo and the residue subjected to Chromatography on a
 25 HPLC system. Yield 18%.

M^+H^+ measured = 415,16

LC/MS retention time [min] = 1,66

Example 26

3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-(2-phenyl-pyridin-4-ylmethyl)-imidazolidine-2,4-dione

Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using steps B, C, D and F with phenylboronic acid

M+H⁺ measured = 428.24

LC/MS retention time [min] = 1.62

Example 27

10 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using steps B, C, D and F with 4-methoxyphenylboronic acid

M+H⁺ measured = 458.24

15 LC/MS retention time [min] = 1.6

Example 28

3-[4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl]-N,N-dimethyl-
20 benzamide

Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using steps B, C, D and F with N,N-DIMETHYLBENZAMIDE-3-BORONIC ACID

87

M+H⁺ measured = 499 27

LC/MS retention time [min] = 1 52

Example 29

5 4-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5 5-dimethyl-2 4-dioxo-
imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-N N-dimethyl-
benzamide •

Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using
steps B, C D and F with N N-DIMETHYLBENZAMIDE-4-BORONIC
10 ACID

M+H⁺ measured = 499 27

LC/MS retention time [min] = 1 51

Example 30

15 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5 5-dimethyl-1-[2-(pyridin-3-
ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2 4-dione

Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using
steps, B, C D and E with 3-aminoypyridine

M+H⁺ measured = 444 24

20 LC/MS retention time [min] = 1 69

Example 31

4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridine-2-carboxylic acid (1-methyl-piperidin-4-yl)-amide

Starting from tert-butylaniline in step A one can isolate
 5 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-(2-chloro-pyridin-4-ylmethyl)-
 5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione after Step D
 0.389 mmol of this compound are heated together with
 0.089 mmol of Pd(OAc)₂, 0.104 mmol of Xantphos, 1.025
 mmol of Cs₂CO₃, 0.778 mmol of Mo(CO)₆, 2.334 mmol of DBU
 10 and 0.389 mmol of 4-amino-1-methylpiperidine in 5 ml of
 toluene to 80 °C for 8 hours. The solvent is removed in
 vacuo, the residue subjected to chromatography on a HPLC
 system.
 Yield: 18%

15 M+H⁺ measured = 402.31

LC/MS retention time [min] = 1.6

Example 32

4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-
 20 imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridine-2-carboxylic acid [2-
 (4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amide

As described for example 31

M+H⁺ measured = 521.33

LC/MS retention time [min] = 1.46

Example 33

4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-
imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridine-2- carboxylic acid
(pyridin-2-ylmethyl)-amide

As described for example 31

5 M+H⁺ measured = 486 25

LC/MS retention time [min] = 1 71

Example 34

4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-
10 imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridine-2- carboxylic acid
(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-amide

As described for example 31

M+H⁺ measured = 503 28

LC/MS retention time [min] = 2 01

15

Example 35

3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-(2-chloro-pyridin-4-ylmethyl)-
5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using
20 steps B, C and D

M+H⁺ measured = 386 17

LC/MS retention time [min] = 2 44

Example 36

3-(4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-
imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl)-1,1-dimethyl-urea

Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using
5 steps B, C, D and E with N,N-dimethylurea

M+H⁺ measured = 438.25

LC/MS retention time [min] = 1.44

Example 37

10 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyrimidin-4-
ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using
steps B, C, D and E with 4-aminopyrimidine

M+H⁺ measured = 445.24

15 LC/MS retention time [min] = 1.63

Example 38

3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(2,6-dimethoxy-pyridin-3-
ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-
20 2,4-dione

Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using
steps B, C, D and E with 3-amino-2,6-dimethoxypyrimidine

M+H⁺ measured = 504.26

LC/MS retention time [min] = 1 89

Example 39

N-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-
5-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-4-methoxy-
benzamide

Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using
steps B, C, D and E with 4-methoxybenzamide

M+H⁺ measured = 501.25

10 LC/MS retention time [min] = 2.09

Example 40

3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyridin-4-
ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

15 Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using
steps B, C, D and E with 4-aminopyridine

M+H⁺ measured = 444.24

LC/MS retention time [min] = 1.69

20 Example 41

3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-
ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-
2,4-dione

Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using steps B C D and E with 1,3-dimethyl-5-aminopyrazol

M+H⁺ measured = 461.27

LC/MS retention time [min] = 1.71

5

Example 42

3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

10 Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using steps B C D and E with 4-amino-1-methylpiperidine

M+H⁺ measured = 463.31

C/MS retention time [min] = 1.39

15 Example 43

3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyrazin-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using steps B C D and E with 2-aminopyrazine

20 M+H⁺ measured = 445.24

LC/MS retention time [min] = 1.63

Example 44

3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(4-methoxy-2-methyl-phenylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using steps B, C, D and E with 4-methoxy-2-methylaniline

M+H⁺ measured = 487.27

LC/MS retention time [min] = 1.86

Example 45

10 3-(5-tert-Butyl-isoxazol-3-yl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyrazin-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

Starting from 5-Amino-3-tert-butylisoxazole in step A and using steps B, C, D and E with 2-aminopyrazine

15 M+H⁺ measured = 436.21

LC/MS retention time [min] = 1.28

Example 46

20 3-(5-tert-Butyl-isoxazol-3-yl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

Starting from 5-Amino-3-tert-butylisoxazole in step A and using steps B, C, D and E with 4-aminopyridine

M+H⁺ measured = 435.22

LC/MS retention time [min] = 1.34

Example 47

3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(2,6-dimethyl-pyrimidin-4-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using steps B, C, D and E with 4-amino-2,5-dimethyl-pyrimidine

M+H⁺ measured = 473.27

10 LC/MS retention time [min] = 1.65

Example 48

3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-[2-(4-methoxy-phenylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

15 Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using steps B, C, D and E with 4-methoxyaniline

M+H⁺ measured = 473.26

LC/MS retention time [min] = 1.83

20 Example 49

3-(5-tert-Butyl-isoxazol-3-yl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

Starting from 5-Amino-3-tert-butylisoxazole in step A and using steps B C D and E with 4-aminopyridine

M+H+ measured = 435 22

LC/MS retention time [min] = 1 33

5

Example 50

N-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-3-morpholin-4-yl-benzamide

10 Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using steps B C D and E with 3-Morpholin-4-yl-benzamide

M+H+ measured = 556 3

LC/MS retention time [min] = 1 71

15 Example 51

3-(5-tert-Butyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

Starting from 2-AMINO-5-TERT-BUTYL-1,3,4-THIADIAZOLE in
20 step A and using steps B C D and E with 3-aminopyridine

M+H+ measured = 452 19

LC/MS retention time [min] = 1 22

•

Example 52

3-(5-tert-Butyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-1-(2-chloro-
pyridin-4-ylmethyl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

5 Starting from 2-AMINO-5-TERT-BUTYL-1,3,4-TRIADIAZOLE in
step A and using steps B, C and D

M+H⁺ measured = 394.11

LC/MS retention time [min] = 1.59

10 Example 53

N-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-
imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-
methanesulfonamide

15 Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using
steps B, C, D and E with methanesulfonamide

M+H⁺ measured = 445.19

LC/MS retention time [min] = 1.94

Example 54

20 3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-
imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-ylamino}-benzoic acid
ethyl ester compound with trifluoro-acetic acid

Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using steps B C D and E with 3-aminoethylbenzoate

M+H⁺ measured = 515 27

LC/MS retention time [min] = 1 65

5

Example 55

3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-benzoic acid methyl ester compound with trifluoro-acetic acid

10 Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using steps B C D and F with 3-(methoxacarbonylphenyl)boronic acid

M+H⁺ measured = 486 24

LC/MS retention time [min] = 1 38

15

Example 56

3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-ylamino}-benzoic acid tert-butyl ester compound with trifluoro-acetic acid

20 Starting from 4-tert-Butylaniline in step A and using steps, B C D and E with tert-Butyl-3-aminobenzoate

M+H⁺ measured = 542 3

LC/MS retention time [min] = 1 79

Example 57

3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-
imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-ylamino}-benzoic
5 acid compound with trifluoro-acetic acid

50 mg of example 56 are dissolved in 5 ml of CH₂Cl₂ at
room temperature and 1 ml of TFA is added. The resulting
mixture is allowed to stir for 2 hours then the solvent
is removed in vacuo and the product is collected.

10 M+H⁺ measured = 437.24

LC/MS retention time [min] = 1.53

Example 58a

2-Methyl-2-(4-nitro-phenyl)-propionic acid ethyl ester

15 To a solution of 1 g 2-methyl-2-phenyl-propionic acid
ethyl ester in 10 ml acetonitrile 0.69 g nitronium
tetrafluoroborate were added and the mixture was stirred
for 2 hours at room temperature. After cooling down to
0 °C and addition of further 0.2 g nitronium
20 tetrafluoroborate the reaction mixture was stirred for 30
minutes at 0 °C and 1 hour at room temperature. 0.2 g
nitronium tetrafluoroborate were added again and the
resulting solution was stirred for further 16 hours at
room temperature. After removal of the solvent under
25 reduced pressure the residue was purified by flash
chromatography on silica gel with a dichloro-methane/
methanol gradient. The fractions containing the product

60

99

were combined and evaporated to yield a white solid that was directly subjected to the subsequent reaction without further purification

Yield 760 mg

5 M+H⁺ measured = 238

¹H-NMR (400 MHz DMSO/TMS) d = 8.20 (d 2H) 7.60 (d 2H) 4.08 (q 2H) 1.54 (s 6H) 1.12 (t 3H)

Example 58b

10 2-(4-Amino-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester

A mixture of 760 mg 2-methyl-2-(4-nitro-phenyl)-propionic acid ethyl ester 100 mg of 5% palladium on carbon and 30 ml methanol was stirred for 1 hour under a hydrogen atmosphere. The mixture was filtered through a chem elut cartridge and the compound was eluted with additional methanol. The filtrate containing the product was evaporated to yield a white solid.
Yield 690 mg

M+H⁺ measured = 208

20 ¹H-NMR (400 MHz DMSO/TMS) d = 6.95 (d 2H) 6.50 (d 2H) 4.98 (s 2H) 4.01 (q 2H) 1.41 (s 6H) 1.10 (t 3H)

Example 58c

100

2-[4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-methyl-propionic acid ethyl ester

To a solution of 188 mg di-imidazol-1-yl-methanone and 10
 5 mg imidazole in 5 ml tetrahydrofuran a solution of 200 mg
 2-(4-amino-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester in
 1 ml tetrahydrofuran was slowly added at 0 C. After
 stirring at 0 C for 30 minutes and 1 hour at room
 temperature 175 mg 2-methyl-2-[(quinolin-4-ylmethyl)-
 10 amino]-propionic acid methyl ester were added and the
 reaction mixture was allowed to warm up to room
 temperature. After 16 hours stirring at room temperature
 the solution was heated for 1 hour at 70 C. After cooling
 to room temperature the solvent of the mixture was
 15 removed under reduced pressure and the residue was
 purified by preparative HPLC (C18 reverse phase column
 elution with a water/ acetonitrile gradient with 0.1%
 trifluoroacetic acid). After combining and lyophilization
 of the fractions containing the product the residue was
 20 partitioned between 5 ml of a saturated aqueous solution
 of sodium hydrogen carbonate and 5 ml ethyl acetate. The
 organic layer was dried over sodium sulfate. After fil-
 tration the solvent was removed under reduced pressure
 to yield a white solid.
 25 Yield 19 mg

M+H⁺ measured = 460

¹H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.87 (d, 1H), 8.25 (d,
 1H), 8.08 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.60 (d,
 1H), 7.45 (s, 4H), 5.15 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 1.53 (s,
 30 6H), 1.43 (s, 6H), 1.13 (t, 3H)

Example 59

2-[4-(4 4-Dimethyl-2 5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-methyl- propionic acid

5 100 mg 2-[4-(4 4-dimethyl-2 5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-methyl- propionic acid ethyl ester were dissolved in a mixture of 1 ml tetrahydrofuran and 1 ml of an aqueous 2 N solution of hydrochloric acid in a process vial. The vial was sealed
10 with a teflon septum and placed in the microwave cavity. The reaction mixture was stirred for 90 minutes at 140 C by microwave-assisted heating (Emrys Optimizer Personal Chemistry). After removal of the solvent under reduced pressure the residue was purified by preparative HPLC
15 (C18 reverse phase column elution with a water/acetonitrile gradient with 0.1% trifluoroacetic acid). Lyophilization of the combined fractions yielded a white solid that was dissolved in a mixture of 5 ml acetonitrile, 5 ml water and 0.2 ml of an aqueous 1 N
20 solution of hydrochloric acid. After lyophilization this procedure was repeated twice. The product was obtained as its hydrochloride salt.
Yield 25.5 mg

M+H⁺ measured = 432

25 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 12.70-12.40 (s, 1H) 9.05 (d, 1H) 8.43 (d, 1H) 8.22 (d, 1H) 7.99 (t, 1H) 7.87 (m, 2H) 7.46 (m, 4H) 5.28 (s, 2H) 1.51 (s, 6H) 1.47 (s, 6H)

Example 60

3- 4-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

At 0 °C 100 mg 2-[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-methyl-propionic acid hydrochloride were dissolved in 4 ml tetrahydrofuran and 0.089 ml triethylamine and 24.2 mg methyl chloroformate were added. After stirring for 1 hour at 0 °C the precipitation was filtered off and washed with additional tetrahydrofuran. 1 ml methanol and 24.3 mg sodium borohydride were added to the filtrate and this reaction mixture was stirred for 2 hours and 30 minutes at room temperature. After neutralisation with an aqueous 1 N solution of hydrochloric acid and evaporation the residue was purified by preparative HPLC (C18 reverse phase column, elution with a water/acetonitrile gradient with 0.1% trifluoroacetic acid). Lyophilization of the combined fractions yielded a white foam which was dissolved in 5 ml ethyl acetate and washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate. After drying over sodium sulfate the organic layer was evaporated. The residue was once more dissolved in an acetonitrile/water-mixture. This solution was lyophilized to yield a white solid.

Yield 22 mg

M⁺H⁺ measured = 418

¹H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.87 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 3.45 (d, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.25 (s, 6H)

Starting materials

Synthesis of 2-chloro-4-chloromethylpyridine
10g of 2-chloro-4-methylpyridine are dissolved in 50 ml
5 of CH₃CN and heated to 85 C Then a mixture of 32g N-
Chlorosuccinimide and 1.6g AIBN is added over a period of
5 minutes The resulting mixture is refluxed for two
hours then the solvent is removed in vacuo the residue
treated with 100ml of CH₂Cl₂ and washed with water 2
10 times The organic phases are collected dried over
Na₂SO₄ and the residue obtained after evaporation of the
solvent is distilled (80 C 100 mTorr) Yield 79%

Example 61 5-(3-Fluoro-2-hydroxy-benzyl)-3-(4-isopropyl-
15 phenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

1 g (0.73 mmol) of Rapp Polymere Polystyrene AM RAM resin
was treated with 20 ml of 10% piperidine in DMF for 30
minutes to provide the resin bound free amine The resin
was then washed 6 x 10 ml of DMF before treatment with
20 0.434 g (1.46 mmol) of Fmoc-Gly-OH 0.197 g (1.46 mmol)
of HOBt and 0.228 ml (1.46 mmol) of DIC in 5 ml of DMF
and shaken at room temperature for 15 hours The resin
was then washed 4 x 10 ml of DMF and treated with 10%
piperidine in DMF The resin was washed 4 x 10 ml of
25 DMF 2 x 10 ml of DCM, 2 x 10 ml of methanol and allowed
to air dry The dry resin was washed 3 x 10 ml of 1:1
tetramethylethylenediamine (TMOF) and THF followed by
treatment with 0.413 ml (4.38 mmol) of 4-pyridine-
carboxaldehyde in 5 ml of 1:1 TMOF in THF and agitated
30 for 15 hours The resin was washed 3 x 10 ml of 1:1 TMOF

in THF and treated with 20 ml of a previously prepared solution consisting of 100 ml of 1.0 M NaCNBH₃ in THF, 10 ml methanol and 1 ml acetic acid. The reaction suspension was agitated for 6 hours until cessation of gas evolution. The resin was then filtered and washed with 1 x 10 ml of methanol, 3 x 10 ml of 30% acetic acid in DMF, 1 x 10 ml of methanol, 3 x 10 ml of DCM, 1 x 10 ml of methanol, 3 x 10 ml of DCM and a final wash with methanol before allowing the resin to air dry. To the dried resin was added solution of 0.706 g (4.44 mmol) of 1-Isocyanato-4-isopropyl-benzene in 5 ml NMP and agitated for 15 hours. The resin was filtered and washed with 3 x 10 ml of DCM, 3 x 10 ml of DMF, 2 x 10 ml of DCM, 2 x 10 ml of methanol, 2 x 10 ml of DCM and 2 x 10 ml of methanol. The resin was dried in vacuum prior to treatment with 6 ml of 97.3% TFA/H₂O and agitated at room temperature for 24 hours. The resin was removed by filtration, washed with additional 5 ml of TFA/H₂O mixture and the combined filtrates were evaporated to dryness under vacuum. The crude residue was purified by preparative HPLC and desired fractions pooled together and freeze dried to yield 45 mg of 3-(4-Isopropyl-phenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolone-2,4-dione (0.15 mmol, 20% yield). This product was dissolved in 4 ml ethyl acetate and washed 3 times with 1 ml of saturated aqueous NaHCO₃. The organic layer was retained and dried over MgSO₄ before evaporation to dryness. The resulting product was dissolved in 0.205 ml NMP and treated with 0.026 ml (0.03 mmol) piperidine and 0.021 g (0.165 mmol) of 3-Fluoro-2-hydroxy-benzaldehyde and heated to 70° C degrees for 2 hours. A 0.5 ml of methanol was added followed by 0.150 g of 10% Pd/C and the reaction mixture

hydrogenated at atmospheric pressure for 1.5 hours. Additional 5 ml of methanol and 1 ml of H₂O were added and the solution was filtered through celite. The solution was evaporated to dryness and the residue
5 purified by preparative HPLC. Freeze-drying of desired fractions gave 0.0183 g of the desired compound.

MS(ES+) m/e = 433

Reference example 5-Benzo[b]thiophen-3-ylmethyl-3(1H-indazol-5-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

1 g (0.73 mmol) of Rapp Polymer Polystyrene AM RAM resin was treated with 20 ml of 10% piperidine in DMF for 30 minutes to remove Fmoc protecting group and provide the
15 resin bound free amine. The resin was then washed 6 x 8 ml of DMF before treatment with coupling mixture of 0.388 g (0.88 mmol) of Fmoc-D-3-Benzothienylalanine, 0.458 g (0.88 mmol) of pyBOP and 0.305 ml (1.75 mmol) of DIPEA and shaken at room temperature for 15 hours. The resin was
20 then washed 4 x 8 ml of DMF and treated with 10 ml of 10% piperidine in DMF for 30 minutes. The resin was washed 4 x 8 ml of DMF, 2 x 10 ml of DCM, 2 x 10 ml of methanol and allowed to dry in air. The dry resin was washed 3 x 10 ml in mixture of 1:1 tetramethyloxyformate (TMOF) and THF followed by treatment with 0.413 ml (4.38 mmol) of 4-pyridine-carboxaldehyde in 5 ml of 1:1 TMOF in THF and agitated for 15 hours at room temperature. The resin was washed 3 x 8 ml of 1:1 TMOF in THF and treated with
30 1.0 M NaCNBH₃ in THF, 10 ml methanol and 1 ml acetic acid. The resin suspension was agitated at room

temperature for 6 hours. The resin was then washed with 1 x 10 ml of methanol, 3 x 10 ml of 30% acetic acid in DMF, 1 x 10 ml of methanol, 3 x 10 ml of DCM, 1 x 10 ml of methanol, 3 x 10 ml of ~~DCM~~ and a final wash with 1 x 5 10 ml methanol before allowing the resin to dry in air. In parallel, 0.501 g (4.44 mmol) of 1H-Indazol-5-ylamine was dissolved in 10 ml DCM and treated with 0.775 ml of DIEA, chilled on an ice water bath before treatment with 4 ml of 20% phosgene in Toluene and agitated for 1 hour. 10 The resulting solution was evaporated under reduced pressure to remove volatile components. Then the residue was dissolved in 15 ml of DCM, 0.636 ml DIEA, and added to the functionalized resin followed by agitation at room temperature for 15 hours. The finished resin was 15 washed with 1 x 10 ml of DCM, 3 x 10 ml of DMF, 2 x 10 ml of DCM, 2 x 10 ml of methanol, 2 x 10 ml of DCM, and 2 x 10 ml of methanol. The resin was dried under vacuum prior to treatment with 6 ml of 95:5 TFA:H₂O and agitated for 24 hours. The resin was filtered out and 20 washed with additional 5 ml of TFA:H₂O mixture. The combined filtrates were evaporated to dryness under vacuum. The crude residue was purified by preparative HPLC and the final product characterized by LC/MS. Freeze-drying of desired fractions gave 0.022 g of the 25 intended compound.

MS(ES+) m/e = 45.

example 62 3-[4-(4,5-Dichloro-imidazol-1-yl)-phenyl]-5-(2-hydroxy-3-methyl-benzyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione compound with trifluoro-acetic acid

30

This product was made by similar procedure described under the Reference example with replacement of Fmoc-Gly for Fmoc-D- of Fmoc-D-3-Benzothienylalanine and 3-[4-(4 5-Dichloro-imidazol-1-yl)-phenyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione for 1H-Indazol-5-ylamine. The finished product 3-[4-(4 5-Dichloro-imidazol-1-yl)-phenyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione was purified by HPLC characterized by LC/MS and used in next step without further treatment.

10 MS(ES+) m/e = 402

HPLC Retention time [min] = 3.03

To a solution of 0.1 g (0.25 mmol) of 3-[4-(4 5-Dichloro-imidazol-1-yl)-phenyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione in 0.6 ml NMP was added 0.049 ml
15 of piperidine and followed by 0.041 g (0.3 mmol) of 2-Hydroxy-3-methyl-benzaldehyde. The reaction mixture was heated at 80° C for 2 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue dissolved in 1 ml methanol containing 0.05 g of 10 % palladium/carbon. The
20 resulting suspension was hydrogenated at atmospheric pressure for 2 hours. The catalyst was filtered off and the filtrates evaporated to dryness. The residue was purified by preparative HPLC (C18 reverse phase column elution with a water/acetonitrile gradient with 0.1 %
25 trifluoroacetic acid). Freeze-drying of the desired fractions yielded 0.018 g of desired compound.

MS(ES+) m/e = 522

HPLC Retention time [min] = 5.13

30 example 63 5-(2-Hydroxy-3-methyl-benzyl)-3-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione

This product was prepared according to the procedure described under Example 62 using 0.011 g (0.031 mmol) of 3-(4-Morpholin-4-yl-phenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione, 0.006 ml (0.061 mmol) of piperidine and 0.052 g (0.0374 mmol) of 3-methoxy-2-Hydroxy-benzaldehyde. Yield: 0.0005 g.
MS(ES+) m/e = 477

20 HPLC Retention time [min] = 3.87

Tablets were prepared corresponding to the following formula

EXAMPLE 66 PHARMACEUTICAL COMPOSITION

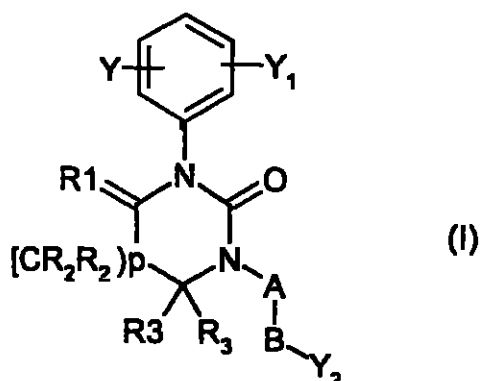
Product of Example 7 0.2 g

Excipient for a finished tablet weighing 1 g
(details of the excipient lactose talc starch
magnesium stearate)

Pharmaceutical Compositions Examples 65 and 66 above
5 illustrate the present invention it being understood
that the same preparations can be made with other
preferred products of formula (I) of the present
invention and form part of the present invention

CLAIMS

1) Products of formula (I)



in which R1 represents O or NH

5 p represents an integer from 0 to 2

Y and Y1 which may be identical or different are such that one from among Y and Y1 is chosen from alkyl containing 1 to 7 carbon atoms optionally substituted with one or more radicals which may be identical or
 10 different chosen from halogen atoms cycloalkyl alkoxy heterocycloalkylalkoxy free or esterified carboxyl and hydroxyl radicals

3- to 7-membered cycloalkyl optionally substituted with one or more radicals which may be identical or
 15 different chosen from fluorine atoms and alkyl radicals containing 1 to 3 carbon atoms

alkylamino optionally substituted with one or more halogen atoms

dialkylamino optionally substituted with one or more
 20 radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and alkoxy radicals and in which the

two alkyl residues may optionally form together with the nitrogen atom to which they are attached a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more other hetero atoms which may be identical or different
 5 chosen from O N NR₄ and S and optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals phenylalkylamino optionally substituted on alkyl or phenyl arylmercapto or heteroarylmercapto
 10 optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals optionally substituted phenyl S(O)_nNR₅R₆ SO₂-NH(alk) SO₂-alkyl and NH-CO-alk with alkyl optionally substituted

15 and the other from among Y and Y₁ is chosen from these same values and in addition from the following values hydrogen halogen hydroxyl nitro CN SF₅ NR₅R₆ optionally substituted alkyl alkenyl and alkoxy optionally substituted aryl and heteroaryl O-alkenyl
 20 O-alkynyl O-cycloalkyl S(O)_n-alkyl S(O)_n-alkenyl S(O)_n-alkynyl S(O)_n-cycloalkyl S(O)_nNR₅R₆ free salified or esterified carboxyl and CONR₅R₆

p represents the integers 0 1 and 2

R₂ R₂ R₃ and R₃ which may be identical or different
 25 represent hydrogen, halogen, alkyl alkenyl alkynyl cycloalkyl cycloalkylalkyl aryl and heteroaryl all optionally substituted or alternatively two of the residues R₂ R₂ R₃ and R₃ form together with the carbon atom(s) to which they are attached a carbocyclic
 30 or heterocyclic radical these radicals being 3- to 10-membered and the heterocyclic radical containing one or

more hetero atoms chosen from O S N and NR₄ all these radicals optionally being substituted

A represents a single bond an alkylene radical an alkenyl radical alkynyl CO SO₂ O NH NH-alkyl

5 B represents a saturated or unsaturated monocyclic or bicyclic heterocyclic radical containing one or more hetero atoms which may be identical or different chosen from O S N and NR₄ optionally substituted with one or more substituents which may be identical or different
10 chosen from the values of Y₂

Y₂ represents hydrogen halogen hydroxyl cyano all alkoxy cycloalkyl heterocycloalkyl aryl heteroaryl -O-alkenyl -O-alkynyl -O-cycloalkyl -S(O)n-alkyl -S(O)n-alkenyl -S(O)n-alkynyl S(O)n-cycloalkyl CO
15 OCOR₁₃ NR₅R₆ CONR₅R₆ S(O)n-NR₅R₆ -NR₁₀-CC- -NR₁₀-SO₂-R₁₃ NH-SO₂-NR₅R₆ -NR₁₀-CO-NR₅R₆ -NR₁₀-NR₅R₆ and -NR₁₀-COOR₁₃ all these radicals optionally substituted

R₄ represents a hydrogen atom or an alkyl all cycloalkyl alkylCO alkylSO₂ or aryle all opti
20 substituted

R₅ and R₆ which may be identical or different chosen from hydrogen alkyl alkenyl al cycloalkyl cycloalkenyl heterocycloalkyl aryl and
25 heteroaryl all optionally substituted or alternatively R₅ and R₆ form with the nitrogen atom to which they are attached a 3- to 10-membered heterocyclic radical containing one or more hetero atoms chosen from O S N and optionally substituted NR₄

all the above alkyl alkenyl alkynyl and alkoxy radicals
being linear or branched and containing up to 6 carbon
atoms

all the above cycloalkyl and heterocycloalkyl radicals
5 containing up to 7 carbon atoms

all the above aryl and heteroaryl radicals containing up
to 10 carbon atoms

all the above alkyl alkenyl alkynyl and alkoxy radicals
cycloalkyl heterocycloalkyl aryl and heteroaryl
10 radicals carbocyclic and heterocyclic radicals and also
the ring formed by R5 and R6 with the atom to which they
are attached being optionally substituted with one or
more radicals which may be identical or different
chosen from halogen atoms cyano hydroxyl alkoxy CF3
15 nitro aryl heteroaryl and heterocycloalkyl themselves
optionally substituted by one or more radicals chosen
among halogen OH alkyl or alkoxy -C(=O)-OR9 -C(=O)-
R8 -NR11R12 -C(=O)-NR11R12 -N(R10)-C(=O)-R8 -N(R10)-
C(=O)-OR9 N(R10)-C(=O)-NR11R12 -N(R10)-S(O)n-R8 -
20 S(O)n-R8 -N(R10)-S(O)n-NR11R12 and -S(O)n-NR11R12
radicals

all the above heterocycloalkyl aryl and heteroaryl
radicals being also optionally substituted with one or
more radicals chosen from alkyl phenylalkyl and
25 alkylenedioxy radicals

all the above ~~cyclic~~ radicals and also the ring formed by
R5 and R6 with the atom to which they are attached being
also optionally substituted with one or more radicals
chosen from oxo and thioxo

30 n represents an integer from 0 to 2

R8 represents alkyl alkenyl cycloalkyl cyclo-

alkylalkyl heterocycloalkyl heterocycloalkyl-alkyl
 aryl arylalkyl heteroaryl and heteroarylalkyl all
 these radicals being optionally substituted with one or
 more radicals which may be identical or different
 5 chosen from halogen atoms and cyano hydroxyl alkoxy
 allyl CF₃ nitro phenyl and free salified esterified
 or amidated carboxyl radicals

R₉ represents the values of R₈ and hydrogen

R₁₀ represents hydrogen or alkyl

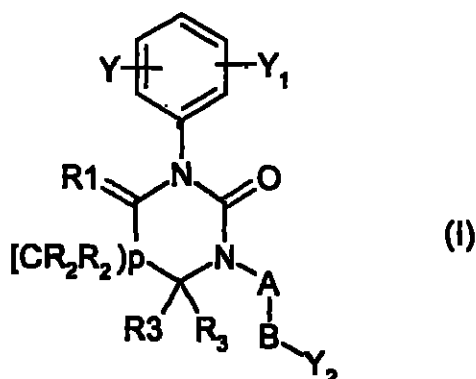
10 R₁₁ and R₁₂ which may be identical or different
 represent hydrogen alkyl cycloalkyl and phenyl
 optionally substituted with one or more radicals which
 may be identical or different chosen from halogen atoms
 and cyano hydroxyl alkoxy alkyl CF₃ nitro phenyl
 15 and free salified esterified or amidated carboxyl
 radicals

or alternatively R₁ and R₁₂ form with the nitrogen atom
 to which they are attached a 5- to 7-membered cyclic
 radical containing one or more hetero atoms chosen from
 20 O S N and NR₁₄ and preferably a cyclic amine
 optionally substituted with one or more radicals which
 may be identical or different chosen from halogen atoms
 and cyano hydroxyl alkoxy alkyl CF₃ nitro phenyl
 phenylalkyl and free salified esterified or amidated
 25 carboxyl radicals

R₁₃ which may be identical to or different from R₅ or
 R₆ being chosen from the values of R₅ or R₆

the said products of formula (I) being in all the
 possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric
 30 isomer forms and also the addition salts with mineral
 and organic acids or with mineral and organic bases of
 the said products of formula (I)

2) Products of formula (I) according to claim 1



in which R1 represents O or NH

p represents an integer from 0 to 2

5 Y and Y1 which may be identical or different are such that one from among Y and Y1 is chosen from

alkyl containing 1 to 7 carbon atoms optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms

10 cycloalkyl and the hydroxyl radical

3- to 7-membered cycloalkyl optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from fluorine atoms and alkoxy radicals containing 1 to 3 carbon atoms

15 alkylamino optionally substituted with one or more halogen atoms

dialkylamino optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and alkoxy radicals and in which the

20 two alkyl residues may optionally form together with the nitrogen atom to which they are attached a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more other hetero atoms which may be identical or different chosen from O N NR4 and S and optionally substituted

with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals phenylalkylamino optionally substituted on alkyl or phenyl arylmercapto or heteroarylmercapto
 5 optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals

and the other from among Y and Y1 is chosen from these same values and in addition from the following values
 10 hydrogen halogen hydroxyl nitro CN SF5 NR5R6
 optionally substituted alkyl alkenyl and alkoxy
 optionally substituted aryl and heteroaryl O-alkenyl
 O-alkynyl O-cycloalkyl S(O)r-alkyl S(O)n-alkenyl
 S(O)n-alkynyl S(O)n-cycloalkyl S(O)nNR5R6 free
 15 saturated or esterified carboxyl and CONR5R6

p represents the integers 0 1 and 2
 R2 R2 R3 and R3 which may be identical or different represent hydrogen halogen alkyl alkenyl alkynyl cycloalkyl cycloalkylalkyl aryl and heteroaryl
 20 which are optionally substituted or alternatively two of the residues R2 R2 R3 and R3 form together with the carbon atom(s) to which they are attached a carbocyclic or heterocyclic radical these radicals being 3- to 10-membered and the heterocyclic radical containing one or
 25 more hetero atoms chosen from O S N and NR4 all these radicals optionally being substituted

A represents a single bond an alkylene radical an alkenyl radical alkynyl CO SO2 O NH NH-alkyl

B represents a saturated or unsaturated monocyclic or
 30 bicyclic heterocyclic radical containing one or more

hetero atoms which may be identical or different chosen from O S N and NR₄ optionally substituted with one or more substituents which may be identical or different chosen from the values of Y₂

- 5 Y₂ represents hydrogen halogen hydroxyl cyano alkyl alkoxy cycloalkyl heterocycloalkyl aryl heteroaryl -O-alkenyl -O-alkynyl -O-cycloalkyl -S(O)n-alkyl -S(O)n-alkenyl -S(O)n-alkynyl S(O)n-cycloalkyl COOR₁₃ -OCOR₁₃ NR_{5R6} CONR_{5R6} S(O)n-NR_{5R6} -NR₁₀-CO-R₁₃
- 10 -NR₁₀-SO₂-R₁₃ NH-SO₂-NR_{5R6} -NR₁₀-CO-NR_{5R6} -NR₁₀-CS-NR_{5R6} and -NR₁₀-COOR₁₃ all these radicals being optionally substituted

R₄ represents a hydrogen atom or an alkyl alkenyl cycloalkyl alkylCO alkylSO₂ or aryle all optionally substituted

15

R₅ and R₆ which may be identical or different are chosen from hydrogen alkyl alkenyl alkynyl cycloalkyl cycloalkenyl heterocycloalkyl optionally substituted aryl and heteroaryl or alternatively R₅ and

20 R₆ form with the nitrogen atom to which they are attached a 3- to 10-membered heterocyclic radical containing one or more hetero atoms chosen from O S N and optionally substituted NR₄

all the above alkyl, alkenyl alkynyl and alkoxy radicals

25 being linear or branched and containing up to 6 carbon atoms

all the above cycloalkyl and heterocycloalkyl radicals containing up to 7 carbon atoms

all the above aryl and heteroaryl radicals containing up to 10 carbon atoms

30

all the above alkyl alkenyl alkynyl and alkoxy radicals
 cycloalkyl heterocycloalkyl aryl and heteroaryl
 radicals carbocyclic and heterocyclic radicals and also
 the ring formed by R5 and R6 with the atom to which they
 5 are attached being optionally substituted with one or
 more radicals which may be identical or different
 chosen from halogen atoms cyano hydroxyl alkoxy CF₃
 nitro aryl heteroaryl -C(=O)-OR₉ -C(=O)-R₈ -NR₁₁R₁₂
 -C(=O)-NR₁₁R₁₂ -N(R₁₀)-C(=O)-R₈ -N(R₁₀)-C(=O)-OR₉
 10 N(R₁₀)-C(=O)-NR₁₁R₁₂ -N(R₁₀)-S(O)_n-R₈ -S(O)_n-R₈
 -N(R₁₀)-S(O)_n-NR₁₁R₁₂ and -S(O)_n-NR₁₁R₁₂ radicals

all the above aryl and heteroaryl radicals also being
 optionally substituted with one or more radicals chosen
 from alkyl phenylalkyl alkoxy and alkylene dicyclo
 15 radicals

all the above cyclic radicals and also the ring formed by
 R5 and R6 with the atom to which they are attached being
 also optionally substituted with one or more radicals
 chosen from oxo and thiooxo

20 n represents an integer from 0 to ∞

R₈ represents alkyl alkenyl cycloalkyl cycloalkenyl
 alkylalkyl heterocycloalkyl heterocycloalkyl-alkyl
 aryl arylalkyl heteroaryl and heteroarylalkyl
 these radicals being optionally substituted with one or
 25 more radicals which may be identical or different
 chosen from halogen atoms and cyano hydroxyl alkoxy
 alkyl CF₃ nitro phenyl and free salified esterified
 or amidated carboxyl radicals

R₉ represents the values of R₈ and hydrogen

30 R₁₀ represents hydrogen or alkyl

R₁₁ and R₁₂ which may be identical or different

represent hydrogen alkyl cycloalkyl and phenyl optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different, chosen from halogen atoms and cyano hydroxyl alkoxy alkyl CF₃ nitro phenyl
5 and free salified esterified or amidated carboxyl radicals

or alternatively R11 and R12 form with the nitrogen atom to which they are attached a 5- to 7-membered cyclic radical containing one or more hetero atoms chosen from
10 O S N and NR14 and preferably a cyclic amine optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different, chosen from halogen atoms and cyano hydroxyl alkoxy alkyl CF₃ nitro phenyl phenylalkyl and free salified esterified or amidated
15 carboxyl radicals

R13 which may be identical to or different from R5 or R6 being chosen from the values of R5 or R6

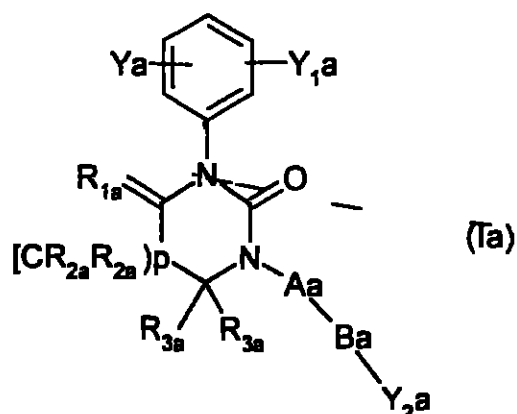
the said products of formula (I) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric
20 isomer forms and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (I)

3) Products of formula (I) according to the preceding claims corresponding to formula (Ia)

— — —

•

120



in which

R_{1a} stands for O or NH

p represents an integer from 0 to 2

5 Ya and Y_{1a} which may be identical or different are such that one from among Ya and Y_{1a} is chosen from

alkyl containing 1 to 7 carbon atoms optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from fluorine atoms and
 10 the radical hydroxyl 3- to 7-membered cycloalkyl optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from fluorine atoms alkyl radicals containing 1 to 3 carbon atoms cyclopropyl

15 alkylamino optionally substituted with one or more fluorine atoms dialkylamino optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from fluorine atoms and alkoxy radicals and in which the two alkyl residues may optionally form
 20 together with the nitrogen atom to which they are attached a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more other hetero atoms which may be identical or different chosen from O N Nalkyl and S and optionally substituted with one or more radicals

which may be identical or different chosen from fluorine atoms and alkyl and alkoxy radicals phenylalkylamino optionally substituted on alkyl or phenyl 5- to 6-membered phenylmercapto or heteroarylmercapto optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals

and the other from among Ya and Y1a is chosen from these same values and in addition from the following values

10 hydrogen halogen hydroxyl nitro CN SF5 NR5aR6a optionally substituted alkyl alkenyl and alkoxy O-allyl O-propynyl O-cycloalkyl CF3 optionally substituted phenyl and heteroaryl -S(O)n-alkyl S(O)n-allyl S(O)n-propynyl SO2NR5aR6a S(O)n-cycloalkyl
15 free salified or esterified carboxyl CONR5aR6a

R2a R2a' R3a R3a represent hydrogen halogen and alkyl it being understood that two of the substituents R2a, R2a' R3a R3a can form together with the carbon atom(s) to which they are attached a 3- to 6-membered
20 cycloalkyl or heterocycloalkyl radical containing a nitrogen atom all these radicals being optionally substituted

Aa represents a single bond an alkylene radical CO SO2 O NH NH-alkyl,

25 Ba represents pyridyl pyrimidinyl quinolyl azaindolyl quinazolyl thiazolyl imidazolyl pyrazolyl furazanyl isoxazolyl morpholinyl pyrrolidinyl furyl piperidyl thienyl chromenyl oxochromenyl indolyl pyrrolyl purinyl benzoxazinyl benzimidazolyl indazolyl and
30 benzofuryl radicals these radicals being optionally

substituted with one or more radicals chosen from the values of Y2a

Y2a represents hydrogen, halogen, hydroxyl, alkyl, alkoxy, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl,
 5 O-allyl, O-propynyl, O-cycloalkyl, S(O)n-alkyl, S(O)n-allyl, S(O)n-propynyl, S(O)n-cycloalkyl, COOR9a, OCOR8a, -NP10a-CO-NR5aR6a, NR5aR6a, CONR5aR6a, S(O)n-R5aR6a, NHCOR8a, NH-S(O)nR5a, NH-S(O)nCF3, NH-SO2-NR5aR6a, all these radicals being optionally substituted

10 R4a represents a hydrogen atom or an alkyl, cycloalkyl or phenyl radicals, all optionally substituted with one or more substituents which may be identical or different, chosen from halogen atoms, hydroxyl, alkoxy, dialkylamino, aryl and heteroaryl radicals, these last
 15 two radicals optionally substituted with one or more substituents which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals

R5a and R6a which may be identical or different are chosen from hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl,
 20 cycloalkenyl, heterocycloalkyl, optionally substituted aryl and heteroaryl, or alternatively R5a and R6a form with the nitrogen atom to which they are attached a 3- to 10-membered heterocyclic radical containing one or more hetero atoms chosen from O, S, N and optionally
 25 substituted NR4a

all the above alkyl, alkenyl, alkynyl and alkoxy radicals being linear or branched and containing up to 6 carbon atoms

all the above cycloalkyl and heterocycloalkyl radicals
 30 containing up to 7 carbon atoms

all the above aryl and heteroaryl radicals containing up to 10 carbon atoms

all the above alkyl alkenyl alkynyl, alkoxy cycloalkyl, heterocycloalkyl aryl heteroaryl carbocyclic and heterocyclic radicals being optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms cyano hydroxyl alkoxy CF₃ nitro aryl heteroaryl -C(=O)-OR_{9a} -C(=O)-R_{8a} -NR_{11a}R_{12a} -C(=O)-NR_{11a}R_{12a} -N(R_{10a})-C(=O)-R_{8a} -N(R_{10a})-C(=O)-OR_{9a} N(R_{10a})-C(=O)-NR_{11a}R_{12a} -N(R_{10a})-S(O)n-R_{8a} -S(O)n-R_{8a} -N(R_{10a})-S(O)n-NR_{11a}R_{12a} and -S(O)n-NR_{11a}R_{12a} radicals

all the above aryl and heteroaryl radicals also being optionally substituted with one or more radicals chosen from alkyl phenylalkyl and alkylenedioxy radicals
n represents an integer from 0 to 2

R_{8a} represents alkyl alkenyl cycloalkyl cycloalkylalkyl heterocycloalkyl heterocycloalkylalkyl phenyl phenylalkyl heteroaryl heteroarylalkyl all these radicals being optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms hydroxyl alkoxy alkyl CF₃ nitro phenyl and unsaturated esterified or amidated carboxyl radicals

R_{9a} represents the values of R₈ and hydrogen

R_{10a} represents hydrogen or alkyl

R_{11a} and R_{12a} which may be identical or different represent hydrogen, alkyl cycloalkyl cycloalkylalkyl phenyl and phenylalkyl optionally substituted with one or

more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and cyano hydroxyl alkoxy alkyl CF₃ nitro phenyl and free salified esterified or amidated carboxyl radicals

5 or alternatively R11a and R12a form with the nitrogen atom to which they are attached a cyclic radical chosen from pyrrolidinyl piperidyl piperazinyl morpholinyl indolinyl pyrindolinyl tetrahydroquinolyl thiazolidinyl and naphthyridyl optionally substituted
10 with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and alkyl phenyl and phenylalkyl radicals

the said products of formula (Ia) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric
15 isomer forms and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (Ia)

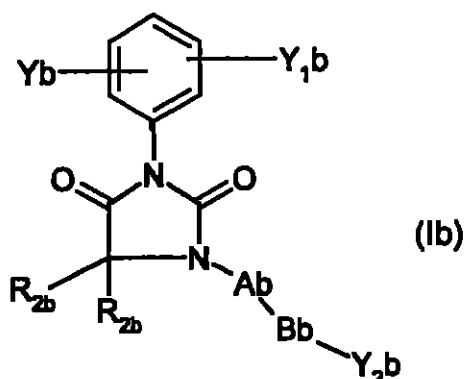
4) Products of formula (I) as defined in either of the preceding claims such that p represents the integer 0
20 the other substituents of the said products of formula (I) having the values defined in any one of the preceding claims

5) Products of formula (I) as defined in any one of the preceding claims such that p represents the integer 1
25 the other substituents of the said products of formula (I) having the values defined in any one of the preceding claims

6) Products of formula (I) as defined in any one of the

preceding claims such that p represents the integer 2 the other substituents of the said products of formula (I) having the values defined in any one of the preceding claims

- 5 7) Products of formula (I) or (Ia) according to the preceding claims corresponding to formula (Ib)



in which Yb and Y1b, which may be identical or different are such that

- 10 Y is chosen from
 alkyl containing 1 to 6 carbon atoms optionally substituted with one or more fluorine atoms and OH
 3- to 6-membered cycloalkyl optionally substituted with one or more methyl radicals
 15 alkylamino
 dialkylamino in which the two alkyl residues may optionally form together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5- or 6-membered heterocycle optionally containing one or more other hetero atoms
 20 which may be identical or different chosen from O N Nalkyl and S and optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from fluorine atoms and alkyl radicals
 phenylalkylamino

5- to 6-membered phenylmercapto or heteroarylmercapto optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and alkyl radicals

5 and the other from among Yb and Y1b is chosen from the same values and also from hydrogen halogen hydroxyl oxo nitro NR5bR6b optionally substituted alkyl alkoxy -S-alkyl and phenyl optionally substituted pyrazolyl pyridyl morpholino pyrrolidinyl and piperazinyl free
10 or esterified carboxyl

R2b and R2b represent hydrogen and alkyl or two substituents R2b and R2b can form together with the carbon atom to which they are attached a cycloalkyl radical containing from 3 to 6 carbon atoms or for 15 azetidiny1 pyrrolidinyl or piperidyl radical

Ab represents a single bond an alkylene radical O NH-alkyl

Bb represents a heterocyclic radical chosen from 3- pyridyl pyrimidinyl 3- or 4- quinolyl azaind 20 quinazolyl indazolyl thiazolyl imidazolyl pyrazolyl furazanyl and isoxazolyl radicals these radicals optionally substituted with one or more radicals chosen from the values of Yb

Y2b represents hydrogen halogen hydroxyl alkoxy 25 cycloalkyl heterocycloalkyl phenyl heteroaryl O-cycloalkyl S(O)n-alk S(O)n-cycloalkyl COOR9 OCOR8 -NR10b-CO-NR5bR6b NR5R6 CONR5R6 S(O)n-R5R6 NHCOR8 and NH-S(O)nR8 all these radicals being optionally substituted

R4b represents a hydrogen atom or an alkyl cycloalkyl or phenyl radical

R5b and R6b which may be identical or different are chosen from hydrogen alkyl alkenyl cycloalkyl
 5 heterocycloalkyl optionally substituted phenyl and heteroaryl or alternatively R5b and R6b form with the nitrogen atom to which they are attached a 3- to 10-membered heterocyclic radical containing one or more hetero atoms chosen from O S N and optionally
 10 substituted NR4b

all the above alkyl alkenyl alkynyl and alkoxy radicals being linear or branched and containing up to 6 carbon atoms

all the above cycloalkyl and heterocycloalkyl radicals
 15 containing up to 7 carbon atoms

all the above aryl and heteroaryl radicals containing up to 10 carbon atoms

all the above optionally substituted radicals being optionally substituted with one or more radicals which
 20 may be identical or different chosen from halogen cyano hydroxyl alkyl and alkoxy containing 1 to 4 carbon atoms CF₃ nitro phenyl carboxyl free salified esterified with an alkyl radical or amidated with a radical NR11bR12b -C(=O)-R9b -NR11bR12b or
 25 -C(=O)-NR11bR12b

R8b represents alkyl cycloalkyl cycloalkylalkyl and phenyl

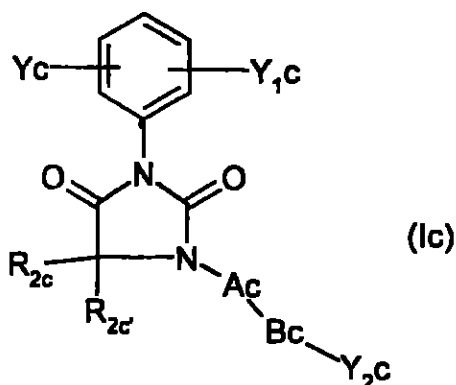
R9b which may be identical to or different from R8b represents hydrogen and the values of R8b

30 R11b and R12b which may be identical or different represent hydrogen alkyl cycloalkyl and phenyl or

alternatively R11b and R12b form with the nitrogen atom to which they are attached a pyrrolidine piperidinyl morpholinyl or a piperazinyl radical optionally substituted with an alkyl ~~phenyl~~ or phenylalkyl radical

5 the said products of formula (Ib) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (Ib)

10 8) Products of formula (I) (Ia) or (Ib) according to the preceding claims corresponding to formula (Ic)



in which

Yc and Y1c which may be identical or different are such
 15 that one from among Yc and Y1c is chosen from alkyl especially such as methyl ethyl isopropyl tert-butyl sec-butyl 1 2-dimethylpropyl 1 1-dimethylpropyl optionally substituted with one or more fluorine atoms and OH cyclopropyl or cyclobutyl especially such as 1-
 20 methylcyclopropyl 2-methylcyclopropyl 2 2-dimethylcyclopropyl cyclobutyl 2 2 3 3-tetrafluorocyclobutyl di(C2-C4-alkyl)amino phenylalkylamino piperid-1-yl thiomorpholin-4-yl morpholin-4-yl pyrrolidin-1-yl optionally substituted with one or more radicals chosen

from fluorine atoms and alkyl radicals phenylmercapto
 optionally substituted with one or more halogen atoms
 and the other from among Yc and Y1c is chosen from
 hydrogen halogen hydroxyl (oxo) nitro NR5cR6c
 5 optionally substituted alkyl alkoxy -S-alkyl and
 phenyl optionally substituted pyrazolyl and pyridyl

R2 and R2c' represent a hydrogen atom alkyl of form
 together with the carbon atom bearing them a 3 to 6
 membered cycloalkyl ring

10 Ac represents a single bond -O- or -CH2

Bc represents a heterocyclic radical chosen from 3- or 4-
 pyridyl pyrimidinyl 3- or 4- quinolyl azaindolyl and
 quinazolyl these radicals being optionally substituted
 with one or more radicals chosen from the values of Y2c

15 Y2c represents hydrogen halogen alkyl cycloalkyl
 hydroxyl alkoxy NH2 NHalk N(alk)2 NH-Phe 1- NH-
 Heteroaryl NH-CO-R5c NH-CO-heteroaryl NH-CO-NR5cR6c
 and phenyl all the alkyl alkoxy phenyl and heteroaryl
 radicals being optionally substituted

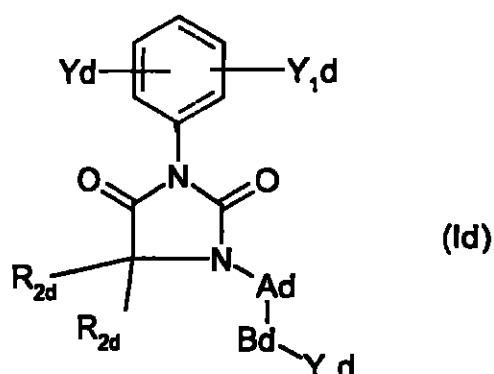
20 R5c and R6c which may be identical or different
 represent hydrogen alkyl cycloalkyl and other which
 are optionally substituted or alternatively R5c and R6c
 form with the nitrogen atom to which they are attached
 a cyclic radical chosen from pyrrolidinyl piperidyl
 25 piperazinyl, morpholinyl piperazinyl indolinyl
 pyrindolinyl tetrahydroquinoline and azetidine radicals
 all these radicals being optionally substituted with one
 or more radicals chosen from alkyl alkoxy and phenyl

in all the above radicals the alkyl alkoxy and phenyl

radicals are optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen OH alk Oalk OCF₃ S(O)_n-CF₃ CF₃ NH₂ NHA₁k and N(alk)₂ it being understood that all dialkylamino radicals optionally can form a
 5 pyrrolidine piperidine morpholine or piperazine ring optionally substituted by one or more alkyl

the said products of formula (Ic) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the addition salts with mineral
 10 and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (Ic)

9) Products of formula (I) as defined in any one of the preceding claims corresponding to formula (Id)



15 in which

Yd is chosen from the following values alkyl especially such as methyl ethyl isopropyl tert-butyl sec-butyl 2-dimethylpropyl 1,1-dimethylpropyl optionally substituted with one or more fluorine atoms and OH
 20 cyclopropyl or cyclobutyl such as especially -methylcyclopropyl 2-methylcyclopropyl 2,2-dimethylcyclopropyl cyclobutyl 2,2,3,3-tetrafluorocyclobutyl di(C₂-C₄-alkyl)amino phenylalkylamino piperid-1-yl thiomorpholin-4-yl morpholin-4-yl or

pyrrolidin-1-yl optionally substituted with one or more radicals chosen from fluorine atoms and alkyl radicals phenylmercapto optionally substituted with one or more halogen atoms and Y1d is chosen from the following
 5 values hydrogen halogen OH oxo nitro NH2 free or esterified carboxyl morpholino alkyl alkoxy S-alkyl and phenyl optionally substituted

in all these radicals the alkyl and phenyl radicals are themselves optionally substituted with one or more
 10 radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms and alkyl alkoxy OCF3 cyano amino alkylamino and dialkylamino radicals and a phenyl radical itself optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen
 15 from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals

R2d and R2d which may be identical or different are chosen from hydrogen or alkyl or form together with the atom bearing them a cyclopropyl or acyclobutyl ring

Ad represents a single bond or CH2

20 Bd represents a quinolyl or pyridyl radical optionally substituted with one or more radicals Y2a chosen from halogen -OH alk -Oalk -CO2H -CO2alk -NH2 NHalk N(alk)2 -CF3 -OCF3 and phenyl NH-phenyl NH-heteroaryl NH-CO-phenyl NH-CO-heteroaryl NH-CO-NH-alkyl NH-CO-N-
 25 dialkyl NH-CO-NH-phenyl the alkyl and phenyl radicals being themselves optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy and dialkylamino radicals it being understood that all dialkylamino radicals optionally can form a 5- to 7
 30 membered ring optionally containing one more heteroatom

or group from the series N N-alkyl O and S

the said products of formula (Id) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the addition salts with mineral
5 and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (Id)

10 Products of formula (I) as defined in any one of the preceding claims in which

Y and Y1 which may be identical or different are such
10 that one from among Y and Y1 is chosen from alkyl optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different chosen from halogen atoms alkoxy piperidinylalkoxy free or esterified carboxyl and hydroxyl radicals piperidyl thiomorpholinyl
15 imidazolyl morpholinyl pyrrolidinyl SO2-pyrrolidinyl phenyl SO2-alk SO2-NH(alk) and NH-CO-alk with all heterocycle phenyl and alkyl being optionally substituted with one or more radicals chosen from fluorine atoms cyano and alkyl radicals

20 and Y1 is chosen from the following values hydrogen halogen nitro NF2 and alkyl

R2 and R2 which may be identical or different are chosen from hydrogen or alkyl optionally substituted by phenyl itself optionally substituted by one or more
25 radicals chosen among halogen alkyl and hydroxyl

A represents CH2

B represents a quinolyl or pyridyl radical with pyridyl radical optionally substituted with one or more radicals

chosen from halogen -OH alk -Oalk -CO₂H -CO₂alk
-NH₂ NHalk N(alk)₂ -CF₃ -OCF₃ and phenyl NH-phenyl

NH-heteroaryl, NH-heterocycloalkyle NH-CO-phenyl NH-CO-
heteroaryl -NH-CO-N(alk)₂ NH-CO-NH-alkyl NH-CO-N-
5 dialkyl NH-CO-NH-phenyl -NH-SO₂-alk CO-NH-heteroaryl
-CO-NH-heterocycloalkyle CO-NH-alk CO-NH-alk-
heteroaryl CO-NH-alk-heterocycloalkyl -NH-SO₂-alk

with all alkyl heteroaryl heterocycloalkyl and phenyl
radicals being themselves optionally substituted with one
10 or more radicals chosen from halogen atoms and alkyl
and alkoxy CON(alk)₂ CO₂H CO₂alk COalk and
morpholino

the said products of formula (I) being in all the
possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric
15 isomer forms and also the addition salts with mineral
and organic acids or with mineral and organic bases of
the said products of formula (I)

11) Products of formula (I) as defined in any one of the
preceding claims corresponding to formula (Id) in which

20 Y is chosen from the following values alkyl especially
such as methyl ethyl isopropyl tert-butyl sec-butyl
1 2-dimethylpropyl and 1 1-dimethylpropyl optionally
substituted with one or more fluorine atoms and OH
di(C₂-C₄-alkyl)amino phenylalkylamino piperid-1-yl
25 thiomorpholin-4-yl morpholin-4-yl pyrrolidin-1-yl and
Y₁ is chosen from the following values hydrogen
halogen nitro NH₂ and alkyl

R² and R² which may be identical or different are chosen from hydrogen or alkyl

A represents CH₂

B represents a quinolyl or pyridyl radical

5 the said products of formula (I) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (I)

10 12) Products of formula (I) as defined in any one of Claims 1 to 11 the names of which are given hereinbelow

- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-(4-Isopropyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione
15

- 3-(4-Diethylamino-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

- 3-(4-sec-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

20 - 5,5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

- 5,5-Dimethyl-3-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

- 3-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione trifluoroacetate
- 3-[4-(Ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione
5 trifluoroacetate
- 5 5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-[4-(thiophen-2-ylsulfanyl)-phenyl]-imidazolidine-2 4-dione
trifluoroacetate
- 3-[4-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-5 5-dimethyl-1-
10 pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione
trifluoroacetate
- 3-(4-Isopropyl-3-nitro-phenyl)-5 5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione
- 3-(3-Amino-4-isopropyl-phenyl)-5 5-dimethyl-1-pyridin-
15 4-ylmethyl-imidazolidine-2 4-dione

the said products of formula (I) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of
20 the said products of formula (I)

13) Products of formula (I) as defined in any one of Claims 1 to 11 the ~~names of~~ which are given hereinbelow

- 3-(4-tert-Butyl-phenyl)-5 5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4- dione
- 25 - 3-(4-Isopropyl-phenyl)-5 5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2 4- dione

- 3-(4-Diethylamino-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 3-(4-sec-Butyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 5 - 5,5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-phenyl]-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 5,5-Dimethyl-3-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 10 - 3-(4-Isopropyl-3-methyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 3-[4-(Ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 15 - 5,5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-[4-(thiophen-2-ylsulfanyl)-phenyl]-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 3-[4-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 20

the said products of formula (I) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (I)

14) As medicinal products the products of formula (I) as

defined in any one of Claims 1 to 13 and also the prodrugs thereof the said products of formula (I) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the
5 pharmaceutically acceptable addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (I)

15) As medicinal products the products of formula (Ia) (Ib) (Ic) or (Id) as defined in the preceding claims
10 and also the prodrugs thereof the said products of formula (Ia) (Ib) (Ic) or (Id) being in all the possible racemic enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms and also the pharmaceutically acceptable addition salts with mineral and organic acids or with
15 mineral and organic bases of the said products of formula (Ia) (Ib), (Ic) or (Id)

16) As medicinal products the products as defined in Claim 12 or 13 and also the prodrugs thereof and also the pharmaceutically acceptable addition salts of these
20 products with mineral and organic acids or with mineral and organic bases

17) Pharmaceutical compositions containing as active principle at least one of the medicinal products as defined in Claims 14 to 16

25 18) Pharmaceutical compositions according to Claim 17 characterized in that they are used as medicinal products in particular for cancer chemotherapy

19) Pharmaceutical compositions according to Claim 18

also containing active principles of other chemotherapy medicinal products for combating cancer

20) Use of products of formula (I) as defined in any one of the claims or of pharmaceutically acceptable salts of the products of formula (I) for the preparation of medicinal products for inhibiting the activity of protein kinases and especially of a protein kinase

21) Use of products of formula (I) as defined in the preceding claim or of pharmaceutically acceptable salts of the products of formula (I) in which the protein kinase is a protein tyrosine kinase

22) Use of products of formula (I) as defined in any one of the preceding claims or of pharmaceutically acceptable salts of the products of formula (I) in which the protein kinase is chosen from the following group

IGF1 Raf EGF PDGF VEGF Tie2 KDR Flt1-3 FAK
Abl cKit cdk1-9 Auroral-2 cdc7 Akt Pdk S6k
IR F K-1 FGFR1 FCER2 FGFR3 FGFR4 FGFR5 PLK
CDK1 CDK2 et EGFR

23) Use of products of formula (I) as defined in any one of the claims or of pharmaceutically acceptable salts of the products of formula (I) in which the protein kinase is chosen in the following group IGF1 cdc7 Aurora Src Jnk FAK KDR IR Tie2 CDK7 CDK2 et EGFR

24) Use of products of formula (I) as defined in any one of the claims or of pharmaceutically acceptable salts of the products of formula (I) in which the protein kinase is IGF1R

25) Use of products of formula (I) as defined in any one of the claims or of pharmaceutically acceptable salts of the said products of formula (I) in which the protein kinase is FAK or AKT

5 26) Use of products of formula (I) as defined in any one of the claims or of pharmaceutically acceptable salts of the products of formula (I) in which the protein kinase is in a cell culture

27) Use of products of formula (I) as defined in any one
10 of the claims or of pharmaceutically acceptable salts of the products of formula (I) in which the protein kinase is in a mammal

28) Use of products of formula (I) as defined in any one of the claims or of pharmaceutically acceptable salts of
15 the products of formula (I) for the preparation of a medicinal product for preventing or treating a disease characterized by deregulation of the activity of a protein kinase

29) Use of products of formula (I) according to the
20 preceding claim in which the disease to be prevented or treated is in a mammal

30) Use of products of formula (I) as defined in any one of the claims or of pharmaceutically acceptable salts of the products of formula (I) for the preparation of a
25 medicinal product for preventing or treating a disease belonging to the following group disorders of blood vessel proliferation fibrotic disorders disorders of mesangial cell proliferation acromegaly metabolic

disorders allergies asthma Crohn's disease
 thrombosis diseases of the nervous system retinopathy
 psoriasis rheumatoid arthritis diabetes muscle
 degeneration aging age-related macula degeneration
 5 oncology diseases and cancer - -

31) Use of products of formula (I) as defined in any one
 of the claims or of pharmaceutically acceptable salts of
 said products of formula (I) for the preparation of a
 medicinal product for treating oncology diseases

10 32) Use of products of formula (I) as defined in any one
 of the claims or of pharmaceutically acceptable salts of
 said products or formula (I) for the preparation of a
 medicinal product for treating cancer

33) Use of products of formula (I) as claimed in the
 15 preceding claim in which the disease to be treated is a
 cancer of solid tumours

4) Use of products of formula (I) as claimed in the
 preceding claim in which the disease to be treated is a
 cancer that is resistant to cytotoxic agents

20 35) Use of products of formula (I) as defined in any one
 of the claims or of pharmaceutically acceptable salts of
 said products of formula (I) for the preparation of a
 medicinal product for treating cancers among which are
 breast cancer stomach cancer cancer of the colon lung
 25 cancer cancer of the ovaries cancer of the uterus
 brain cancer cancer of the kidney cancer of the larynx
 cancer of the lymphatic system cancer of the thyroid
 cancer of the urogenital tract cancer of the tract
 including the seminal vesicle and prostate bone cancer
 30 cancer of the pancreas and melanomas

81

36) Use of products of formula (I) as claimed in the preceding claim in which the disease to be treated is a breast cancer cancer of the colon or lung cancer

37) Use of products of formula (I) as defined in any one
5 of the claims or of pharmaceutically acceptable salts of said products of formula (I) for the preparation of a medicinal product for cancer chemotherapy

38) Use of products of formula (I) as defined in any one of the claims or of pharmaceutically acceptable salts of
10 said products of formula (I) for the preparation of medicinal products for cancer chemotherapy used alone or in combination

39) Use of products of formula (I) as defined in any one of the claims or of pharmaceutically acceptable salts of
15 said products of formula (I) for the preparation of medicinal products for use alone or in combination with chemotherapy or radiotherapy or alternatively in combination with other therapeutic agents

40) Use of products of formula (I) as claimed in the
20 preceding claim in which the therapeutic agents may be commonly used antitumour agents

41) Products of formula (I) as defined in any one of the claims as protein kinase inhibitors said products of formula (I) being in any possible racemic enantiomeric
25 or diastereoisomeric isomer form and also the addition salts of said products of formula (I) with pharmaceutically acceptable mineral and organic acids or with pharmaceutically acceptable mineral and organic bases and also the prodrugs thereof

30 42) Products of formula (I) as defined in any one of the

claims as IGF1R inhibitors

43) Products of formula (Id) as defined in the claims as
IGF1R inhibitors

— — —

000982

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(10) Número de publicación internacional

(43) Fecha de publicación internacional
2 Febrero 2006 (02.02.2006)

PCT

WO 2006/010643 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes
C07D 401/08 (2006 01) A61K 31/513 (2006 01)
C07D 408/14 (2006 01) A61K 31/551 (2006 01)
A61K 31/4178 (2006 01)

(21) Número de solicitud internacional
PCT/EP2005/008722

(22) Fecha de presentación internacional
25 Julio 2005 (20.07.2005)

(25) Idioma de la presentación
Inglés

(26) Idioma de la publicación
Inglés

(30) Datos de prioridad
04291903 5 27 Julio 2004 (27.07.2004) FR

(71) Solicitante(para todos los Estados designados excepto EE.UU.) AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR] 20 Avenue Raymond Aron F-92165 Antony (FR)

(72) Inventores y
(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.) STROBEL, Hartmut [DE/DE] Erlenweg 22 85835 Liederbach (DE) RUF Sven [DE/DE] Parkstrasse 9 65439 Flörsheim (DE) LESUISSE Dominique [BE/FR] 11 rue des Fédérés F-93100 Montreuil (FR) NEMECEK, Conception [FR/FR] 85 rue Maurepas F-94320 Thiais (FR) EL-AHMAD Youssef [FR/FR] 11 Avenue de Verdun F-94000 Créteil (FR) MAUGER Jacques [FR/US] 7874 North Andover Street Tucson AZ 85704 (US) GUESSREGEN Stefan [DE/DE] An der Leach 12 65205 Wiesbaden (DE) RITTER, Kurt [DE/DE] Gutzkowstrasse 2 80594 Frankfurt Am Main (DE) MALLERON

Jean-Luc [FR/FR] 2 Allée Renoir F-91480 Marcoussis (FR)

(74) Agente BOURGOUIN-MULLER, Alessandra Aventis Pharma S.A. Direction Brevets 20 Avenue Raymond Aron F-92165 Antony Cedex (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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

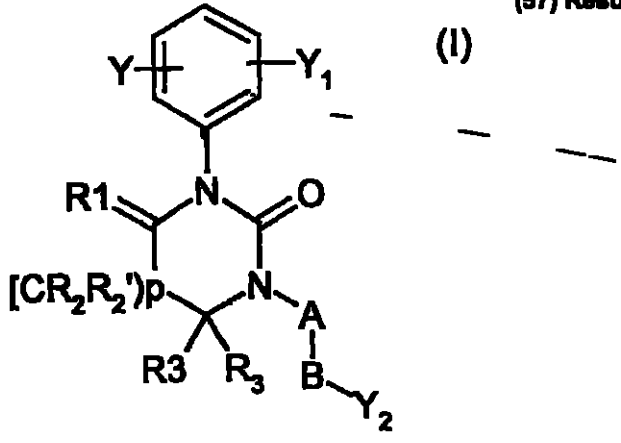
(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, 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 que aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín PCT"

(54) Título DERIVADOS DE UREA CICLICOS SUSTITUIDOS SU PREPARACION Y SU USO FARMACÉUTICO COMO INHIBIDORES DE QUINASA

(57) Resumen La invención se refiere a los productos de fórmula (I)



WO 2006/010643 A1

DERIVADOS DE UREA CÍCLICOS SUSTITUIDOS. SU PREPARACIÓN Y SU USO FARMACÉUTICO COMO INHIBIDORES DE QUINASA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de urea cíclicos sustituidos a un proceso para su preparación a composiciones farmacéuticas que los contienen y al uso farmacéutico de tales derivados para prevenir y tratar dolencias que pueden modularse por medio de la inhibición de la actividad de proteína quinasas

La presente invención se refiere a nuevos derivados de urea cíclicos que están sustituidos con heterociclos y que tienen efectos inhibidores sobre proteína quinasas

De esta manera los productos de la presente invención pueden usarse especialmente para prevenir o tratar dolencias que pueden modularse por medio de la inhibición de la actividad de proteína quinasas

La inhibición y regulación de proteína quinasas constituye especialmente un nuevo mecanismo de acción poderoso para tratar un gran número de tumores sólidos

De esta manera más particularmente las dolencias que se pueden tratar con productos de la presente invención son tumores sólidos

Tales proteínas quinasas pertenecen especialmente al siguiente grupo
IGF1 Raf EGF PDGF VEGF Tie2 KDR Flt1 3 FAK Src Abl cKit cdk1 9 Aurora1 2 cdc7 Akt Pdk S6K Jnk IR FLK 1 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4
FGFR5 PLK Pyk2 CDK7 CDK2 y EGFR

Tales proteínas quinasas pertenecen más especialmente al siguiente grupo IGF1 cdc7 Aurora1 2 Src Jnk FAK KDR IR Tie2 CDK7 CDK2 y EGFR

Está indicada particularmente la proteína quinasa IGF1 R (Receptor de Factor de Crecimiento semejante a Insulina 1)

También está indicada la proteína quinasa FAK

También está indicada la proteína quinasa AKT

De esta manera, la presente invención se refiere particularmente a nuevos inhibidores del receptor IGF 1R que pueden usarse para tratamientos oncológicos

La presente invención también se refiere a nuevos inhibidores del receptor FAK que pueden usarse para tratamientos oncológicos

La presente invención también se refiere a nuevos inhibidores del receptor AKT que pueden usarse para tratamientos oncológicos

El cáncer sigue siendo una enfermedad para la que son claramente insuficientes los tratamientos existentes. Ciertas proteínas quinasas, especialmente incluyendo IGF 1R (Receptor de Factor de Crecimiento Semejante a Insulina 1) juegan un papel importante en muchos cánceres. La inhibición de estas proteínas quinasas es potencialmente importante en la quimioterapia de cánceres, especialmente para reprimir el crecimiento o la supervivencia de tumores. De esta manera, la presente invención se refiere a la identificación de nuevos productos que inhiben tales proteínas quinasas.

Las proteínas quinasas participan en sucesos de señalización que controlan la activación, crecimiento y diferenciación de células en respuesta a mediadores extracelulares o a cambios medioambientales. En general, estas quinasas pertenecen a dos grupos: las que preferiblemente fosforilan restos de serina y/o treonina y las que preferiblemente fosforilan restos de tirosina [S. K. Hanks y T. Hunter, FASEB J. 1995, 9, páginas 576-596]. Las quinasas de serina/treonina son, por ejemplo, las isoformas de las proteínas quinasas C [A. C. Newton, J. Biol. Chem. 1995, 270, páginas 28495-28498] y un grupo de quinasas dependientes de ciclina, por ejemplo cdc2 [J. Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, páginas 195-197]. Las tirosina quinasas comprenden receptores de factores de crecimiento, por ejemplo el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) [S. Iwashita y M. Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, páginas 123-132] y quinasas citosólicas, por ejemplo p56lck, p59fyn y ZAP 70 y las quinasas csk [C. Chan et al., Ann. Rev. Immunol. 1994, 12, páginas 555-592].

En muchas enfermedades se han implicado niveles anormalmente altos de actividad proteína quinasa debidos a funciones celulares anormales. Esto puede deberse directa o indirectamente a una disfunción en el mecanismo para controlar la actividad quinasa asociado, por ejemplo a una mutación, una sobreexpresión o una activación inapropiada de la enzima, o una sobre- o infraproducción de citoquinas o de factores de crecimiento, también implicados en la transducción de las señales. Corriente arriba o corriente abajo de las quinasas. En todos estos casos, una inhibición selectiva de la acción de las quinasas ofrece la posibilidad de un efecto beneficioso.

El receptor para el factor de crecimiento semejante a la insulina de tipo 1 (IGF I R) es un receptor transmembrana con actividad tirosina quinasa que se une en primer lugar a IGF I, pero también a IGF II y a la insulina con menor afinidad. La unión de

IGF1 a su receptor tiene como resultado la oligomerización del receptor la activación de la tirosina quinasa autofosforilación intermolecular y la fosforilación de sustratos celulares (sustratos principales IRS1 y Shc) El receptor activado por su ligando induce actividad mitogénica en células normales Sin embargo IGF I R juega un papel importante en el crecimiento anormal

Varios informes clínicos subrayan el importante papel de la ruta de IGF I en el desarrollo de cánceres humanos

IGF I R a menudo se sobre-expresa en muchos tipos de tumores (mama colon pulmón sarcoma etc) y su presencia a menudo está asociada con un fenotipo más agresivo

Las altas concentraciones de IGF1 circulantes están muy correlacionadas con un riesgo de cáncer de próstata cáncer de pulmón y cáncer de mama

Además se ha documentado ampliamente que IGF I R es necesario para establecer y mantener el fenotipo transformado in vitro e in vivo [Baserga R Exp Cell Res 1999 253 paginas 1-6] La actividad quinasa de IGF I R es esencial para la actividad de transformación de varios oncogenes EGFR PDGFR el antígeno T grande del virus SV40 Ras activado Raf y v Src La expresión de IGF I R en fibroblastos normales induce un fenotipo neoplásico que después puede ocasionar la formación de un tumor in vivo La expresión de IGF I R juega un papel importante en el crecimiento independiente de sustrato También se ha demostrado que IGF I R es un protector en la apoptosis inducida por quimioterapia e inducida por radiación y en la apoptosis inducida por citoquinas Además la inhibición de IGF I R endógeno con un dominante negativo la formación de una triple hélice o la expresión de una secuencia antisentido produce la supresión de la actividad de transformación in vitro y la reducción del crecimiento de tumores en modelos animales

Entre las quinasas para las que se desea una inhibición de la actividad también es una quinasa preferida FAK (Quinasa de Adhesión Focal)

FAK es una tirosina quinasa que juega un papel importante en la transducción de la señal transmitida por las integrinas una familia de receptores heterodiméricos de la adhesión celular FAK y las integrinas se localizan en estructuras perimembranas conocidas como placas de adhesión En muchos tipos celulares se ha demostrado que la activación de FAK y su fosforilación sobre restos de tirosina y en particular su autofosforilación en la tirosina 397 era dependiente de la unión de las integrinas

a sus ligandos extracelulares y de esta manera se inducía durante la adhesión celular [Kornberg L et al J Biol Chem 267(33) 23439-442 (1992)] La autofosforilación en la tirosina 397 de FAK representa un sitio de unión para otra tirosina quinasa Src a través de su dominio SH2 [Schaller et al Mol Cell Biol 14 1680-1688 1994 Xing et al Mol Cell Biol 5 413-421 1994] Después Src puede fosforilar a FAK en la tirosina 925 buscando de esta manera la proteína adaptadora Grb2 e induciendo en ciertas células la activación de la ruta de ras y de la quinasa MAP implicada en el control de la proliferación celular [Schlaepfer et al Nature 372 786-791 1994 Schlaepfer et al Prog Biophys Mol Biol 71 435-478 1999 Schlaepfer y Hunter J Biol Chem 272 13189-13195 1997]

De esta manera la activación de FAK induce la ruta de señalización de la quinasa NH2 terminal jun (JNK) y tiene como resultado la progresión de las células a la fase G1 del ciclo celular [Oktay et al J Cell Biol 145 1461-1469 1999] La fosfatidilinositol 3-OH quinasa (PI3-quinasa) también se une a FAK en la tirosina 397 y esta interacción podría ser necesaria para la activación de la quinasa PI3 [Chen y Guan Proc Nat Acad Sci USA 91 10148-10152 1994 Ling et al J Cell Biochem 73 533-544 1999] El complejo FAK/Src fosforila varios sustratos por ejemplo paxilina y p130CAS en fibroblastos [Vuori et al Mol Cell Biol 16 2606-2613 1996]

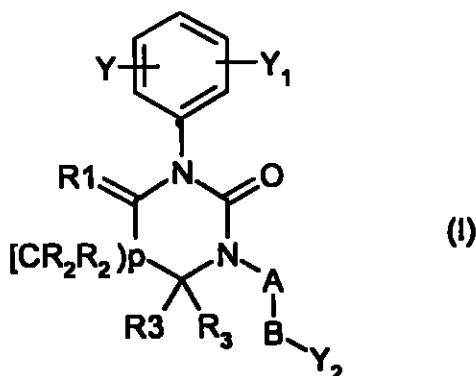
Los resultados de numerosos estudios confirman la hipótesis de que los inhibidores de FAK podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer. Ciertos estudios han sugerido que FAK podría jugar un papel importante en la proliferación y/o supervivencia celular *in vitro*. Por ejemplo, en células CHO, ciertos tumores han demostrado que la sobreexpresión de p125FAK induce una aceleración de la transición de G1 a S sugiriendo que p125FAK promueve la proliferación celular [Zhao J H et al J Cell Biol 143 1997-2008 1998]. Otros autores han demostrado que las células tumorales tratadas con oligonucleótidos antisentido FAK pierden su adhesión y entran en apoptosis (Xu y al Cell Growth Differ 4 413-418 1996). También se ha demostrado que FAK promueve la migración de las células *in vitro*. De esta manera, los fibroblastos que son deficientes para la expresión de FAK (ratones knockout para FAK) muestran una morfología redondeada y deficiencias en la migración celular en respuesta a señales quimiotácticas y estos defectos se reprimen por la sobreexpresión de FAK [DJ Sieg et al J Cell Science 112 2677-2691 1999]. La sobreexpresión del dominio C terminal de FAK (FRNK) bloquea la

extensión de las células adherentes y reduce la migración celular *in vitro* [Richardson A y Parsons J T Nature 380 538-540 1996] La sobreexpresión de FAK en células CHO o COS o en células de astrocitoma humano promueve la migración de las células La implicación de FAK en la promoción de la proliferación y migración de las células en numerosos tipos celulares *in vitro* sugiere el papel potencial de FAK en procesos neoplásicos Un estudio reciente ha demostrado eficazmente el aumento en la proliferación de células tumorales *in vivo* después de la inducción de la expresión de FAK en células de astrocitoma humano [Cary L A et al J Cell Sci 109 1787-94 1996 Wang D et al J Cell Sci 113 4221-4230 2000] Además ciertos estudios inmunohistoquímicos sobre biopsias humanas han demostrado que FAK se sobreexpresa en cancer de próstata cáncer de mama cáncer de tiroides cáncer de colon melanoma cáncer cerebral y cáncer de pulmón estando correlacionado directamente en nivel de expresión de FAK con los tumores que tienen el fenotipo más agresivo [Weiner TM et al Lancet 342 (8878) 1024-1025 1993 Owens et al Cancer Research 55 2752-2755 1995 Maung K et al Oncogene 18 6824-6828 1999 Wang D et al J Cell Sci 113 4221-4230 2000] La proteína quinasa AKT (también conocida como PKB) y la fosfoinositido 3-quinasa (PI3K) están implicadas en una ruta de señalización celular que transmite senales desde receptores de membrana de factores de crecimiento

Esta ruta de transducción está implicada en numerosas funciones celulares regulación de la apoptosis control de la transcripción y traducción metabolismo de la glucosa angiogénesis e integndad mitocondrial Pnmero identificada como un componente importante de las rutas de senalización dependientes de insulina que regulan respuestas metabólicas la senna/treonina quinasa AKT después se identificó como un mediador que jugaba un papel en la supervivencia inducida con factores del crecimiento Se ha demostrado que AKT puede inhibir la muerte por apoptosis inducida por diversos estímulos en cierto numero de tipos celulares y células tumorales. De acuerdo con estos hallazgos se ha demostrado que AKT puede por fosfonlación de restos de senna dados inactivar BAD GSK3b caspasa 9 y el factor de transcripción Forkhead y puede activar IKKalfa y e-NOS Es interesante indicar que la proteína BAD se encuentra hiper fosfonlada en 11 líneas de células tumorales humanas de 41 estudiadas Además se ha demostrado que la hipoxia modula la inducción de VEGF en células transformadas con Ha ras por activacion de la ruta de PI3K/AKT y por medio de la implicación de la secuencia de

unión del factor de transcripción HIF 1 (factor inducible por hipoxia 1) conocido como HRE por 'hypoxi-responsive element' (elemento respondedor a la hipoxia) AKT juega un papel muy importante en patologías cancerosas. En muchos tumores humanos se ha notificado la amplificación y/o sobreexpresión de AKT por ejemplo carcinoma gástrico (amplificación de AKT1) carcinoma de ovaros carcinoma de mama o carcinoma pancreático (amplificación y sobreexpresión de AKT2) y carcinomas de mama deficientes en receptores de estrógenos y también carcinomas de próstata independientes de andrógenos (sobreexpresión de AKT3). Además AKT se activa constitutivamente en todos los tumores PTEN (/) delecionándose o inactivándose la PTEN fosfatasa por mutaciones en muchos tipos de tumores por ejemplo carcinomas de ovario de próstata de endometrio glioblastomas y melanomas. AKT también está implicada en la activación oncogénica de bcr/abl (referencias Khawaja A. Nature 1999 401 33-34 Cardone et al. Nature 1998 382 1318-1321 Kitada S et al. Am J Pathol 1998 Jan 152(1) 51-61 Mazure NM et al. Blood 1997 90 3322-3331 Zhong H et al. Cancer Res 2000 60 1541-1545).

Un objeto de la presente invención son los productos de fórmula general (I)



en la que R1 representa O o NH

p representa un número entero de 0 a 2

Y e Y1 que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Y e Y1 se elige entre alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales cicloalquilo alcoxi heterocicloalquilalcoxi carboxilo libre o esterificado e hidroxilo

cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor y radicales al

quilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono

alquilamino opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno

dialquilamino opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alcoxi y donde los restos alquilo pueden formar opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 4 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N NR4 y S y opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi fenilalquilamino opcionalmente sustituido sobre el alquilo o fenilo anilmercapto o heteroanilmercapto opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi fenilo opcionalmente sustituido S(O)_nNR5R6 SO₂ NH(alk) SO₂-alquilo y NH CO alk estando el alquilo opcionalmente sustituido

y el otro de Y e Y1 se elige entre los mismos valores y además entre los siguientes valores hidrógeno halógeno hidroxilo nitro CN SF5 NR5R6 alquilo opcionalmente sustituido alquenilo y alcoxi anilo y heteroanilo opcionalmente sustituidos O alquenilo O-alquinilo O-cicloalquilo S(O)_n-alquilo S(O)_n-alquenilo S(O)_n-alquinilo S(O)_n-cicloalquilo S(O)_nNR5R6 carboxilo libre salificado o esterificado y CONR5R6

p representa los números enteros 0 1 y 2

R2 R2 R3 y R3 que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno halógeno alquilo alquenilo alquinilo cicloalquilo cicloalquilalquilo anilo y heteroanilo que están todos opcionalmente sustituidos o alternativamente dos de los restos R2 R2 R3 y R3 forman junto con (los) átomo(s) de carbono al (a los) que están unidos un radical carbocíclico o heterocíclico siendo estos radicales de 3 a 10 miembros y conteniendo el radical heterocíclico uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y NR4 y estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos

A representa un enlace sencillo un radical alquilenilo un radical alquenilo alquinilo CO SO₂ O NH NH-alquilo

B representa un radical heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O S N y NR4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Y2

Y2 representa hidrógeno halógeno hidroxilo ciano alquilo alcoxi cicloalquilo heterocicloalquilo anilo heteroanilo O-alquenilo O-alquinilo -O-cicloalquilo S(O)n alquilo S(O)n alquenilo S(O)n alquinilo S(O)n-cicloalquilo COOR13 - OCOR13 NR5R6 CONR5R6 S(O)n NR5R6 -NR10-CO R13 NR10 SO2 R13 NH SO2 NR5R6 NR10-CO NR5R6 NR10 CS NR5R6 y NR10-COOR13 estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos

R4 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo alquenilo cicloalquilo alquilCO alquilSO₂ o anilo todos opcionalmente sustituidos

R5 y R6 que pueden ser iguales o diferentes are elegidos entre hidrogeno alquilo alquenilo alquinilo cicloalquilo cicloalquenilo heterocicloalquilo anilo y heteroanilo opcionalmente sustituidos o alternativamente R5 y R6 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y NR4 opcionalmente sustituido siendo todos los radicales alquilo alquenilo alquinilo y alcoxi anteriores lineales o ramificados y conteniendo hasta 6 átomos de carbono

conteniendo todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo anteriores hasta 7 átomos de carbono

todos los radicales anilo y heteroanilo anteriores contienen hasta 10 átomos de carbono

estando todos los radicales alquilo alquenilo alquinilo y alcoxi anteriores radicales cicloalquilo heterocicloalquilo anilo o heteroanilo radicales carbocíclicos y heterocíclicos y además el anillo formado por R5 y R6 con el átomo al que están unidos opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno ciano hidroxilo alcoxi CF₃ nitro anilo heteroanilo y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre halógeno alquilo OH o alcoxi C(=O)-OR₉ -C(=O) R₈ NR₁₁R₁₂ C(=O) NR₁₁R₁₂ N(R₁₀)-C(=O) R₈ N(R₁₀) C(=O)-OR₉ N(R₁₀)-C(=O) NR₁₁R₁₂ N(R₁₀)-S(O)n R₈ S(O)n-R₈ N(R₁₀) S(O)n NR₁₁R₁₂ y S(O)n NR₁₁R₁₂

estando además todos los radicales heterocicloalquilo anilo y heteroanilo anteriores opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo fenilalquilo y alquilenodioxo

estando además todos los radicales cíclicos anteriores y además el anillo formado por R5 y R6 junto con el átomo al que están unidos opcionalmente sustituidos con

uno o más radicales elegidos entre oxo y tioxo

n representa un número entero de 0 a 2

R8 representa alquilo alquenilo cicloalquilo cicloalquilalquilo heterocicloalquilo heterocicloalquil alquilo anilo anilalquilo heteroanilo y heteroanilalquilo estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF₃ nitro fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

R9 representa los valores de R8 e hidrógeno

R10 representa hidrógeno o alquilo

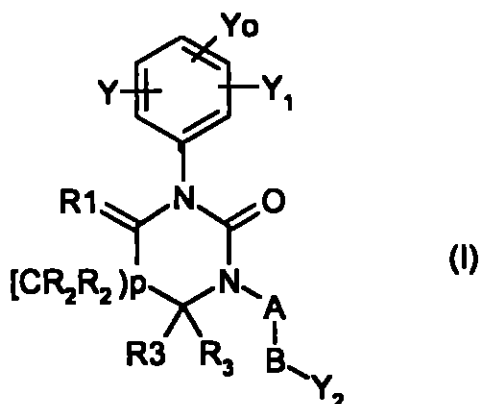
R11 y R12 que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno alquilo cicloalquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o mas radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF₃ nitro fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

o como alternativa R11 y R12 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y NR14 y preferiblemente una amina cíclica opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF₃ nitro fenilo fenilalquilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

R13 que puede ser igual o diferente de R5 o R6 se elige entre los valores de R5 o R6

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención como se han definido anteriormente o más adelante también pueden pertenecer a la fórmula (I) como se indica a continuación



en la que Yo representa hidrógeno o halógeno

eligiéndose los otros sustituyentes Y Y1 R1 p R2 R2 R3 R3 A

B e Y2 de tales productos de fórmula (I) de la presente invención entre los valores definidos anteriormente o más adelante

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

En la fórmula (I) como se ha definido anteriormente Yo puede representar hidrógeno

Un objeto de la presente invención son por lo tanto los productos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente en la que

R1 representa O o NH

p representa un numero entero de 0 a 2

Y e Y1 que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Y e Y1 se elige entre

alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno cicloalquilo y el radical hidroxilo

cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor y radicales alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono

alquilamino opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno

dialquilamino opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alcoxi y donde los restos alquilo pueden formar opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al

que están unidos un heterociclo de 4 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N NR4 y S y opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi fenilalquilamino opcionalmente sustituido sobre el alquilo o fenilo anilmercapto o heteroanilmercapto opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi y el otro de Y e Y1 se elige entre los mismos valores y además entre los siguientes valores hidrógeno halógeno hidroxilo nitró CN SF5 NR5R6 alquilo opcionalmente sustituido alqueno y alcoxi anillo y heteroanillo opcionalmente sustituidos O-alqueno O-alquilo O-cicloalquilo S(O)n alquilo S(O)n alqueno S(O)n alquilo S(O)n cicloalquilo S(O)nNR5R6 carboxilo libre salificado o esterificado y CONR5R6

p representa los números enteros 0 1 y 2

R2 R2 R3 y R3 que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno halógeno alquilo alqueno alquilo cicloalquilo cicloalquilalquilo anillo y heteroanillo que están opcionalmente sustituidos o alternativamente dos de los restos R2 R2 R3 y R3 forman junto con (los) átomo(s) de carbono al (a los) que están unidos un radical carbocíclico o heterocíclico siendo estos radicales de 3 a 10 miembros y conteniendo el radical heterocíclico uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y NR4 y estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos

A representa un enlace sencillo un radical alqueno un radical alqueno alquilo CO SO2 O NH NH alquilo

B representa un radical heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O S N y NR4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Y2

Y2 representa hidrógeno halógeno hidroxilo ciano alquilo alcoxi cicloalquilo heterocicloalquilo anillo heteroanillo O-alqueno O-alquilo O-cicloalquilo S(O)n alquilo S(O)n-alqueno S(O)n-alquilo S(O)n cicloalquilo COOR13 OCOR13 NR5R6 CONR5R6 S(O)n-NR5R6 -NR10-CO-R13 NR10-SO2 R13 NH SO2 NR5R6 NR10-CO-NR5R6 NR10-CS NR5R6 y NR10 COOR13 estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos

R4 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo alqueno cicloalquilo alquilCO alquilSO₂ o anillo todos opcionalmente sustituidos

R5 y R6 que pueden ser iguales o diferentes son elegidos entre hidrógeno alquilo alqueno alquino cicloalquilo cicloalqueno heterocicloalquilo anillo y heteroanillo opcionalmente sustituidos o alternativamente R5 y R6 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y NR₄ opcionalmente sustituido siendo todos los radicales alquilo alqueno alquino y alcoxi anteriores lineales o ramificados y conteniendo hasta 6 átomos de carbono

todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo anteriores contienen hasta 7 átomos de carbono

todos los radicales anillo y heteroanillo anteriores contienen hasta 10 átomos de carbono

estando todos los radicales alquilo alqueno alquino y alcoxi anteriores radicales cicloalquilo heterocicloalquilo anillo y heteroanillo radicales carbocíclicos y heterocíclicos y además el anillo formado por R5 y R6 junto con el átomo al que están unidos opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno ciano hidroxilo alcoxi CF₃ nitró anillo heteroanillo C(=O) OR₉ -C(=O) R₈ NR₁₁R₁₂ C(=O) NR₁₁R₁₂ N(R₁₀) C(=O) R₈ N(R₁₀)-C(=O) OR₉ N(R₁₀) C(=O) NR₁₁R₁₂ N(R₁₀) S(O)_n R₈ S(O)_n R₈ N(R₁₀) S(O)_n NR₁₁R₁₂ y S(O)_n-NR₁₁R₁₂

estando además todos los radicales heterocicloalquilo anillo y heteroanillo anteriores opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo fenilalquilo alcoxi y alquilenodioxo

estando además todos los radicales cíclicos anteriores y además el anillo formado por R5 y R6 junto con el átomo al que están unidos opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre oxo y tioxo

n representa un número entero entre 0 y 2

R₈ representa alquilo alqueno cicloalquilo cicloalquilalquilo heterocicloalquilo heterocicloalquil-alquilo anillo anilalquilo heteroanillo y heteroanilalquilo estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF₃ nitró fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

R9 representa los valores de R8 e hidrógeno

R10 representa hidrógeno o alquilo

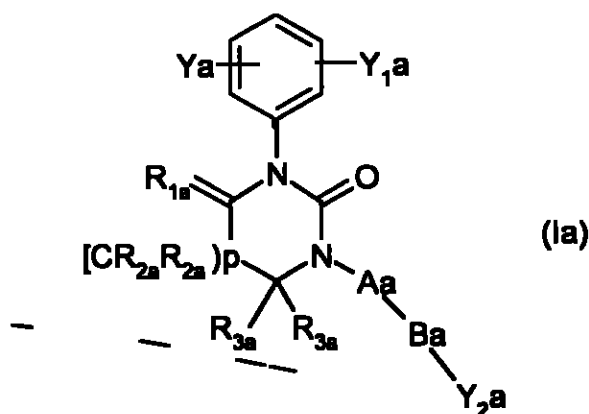
R11 y R12 que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno alquilo cicloalquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF₃ nitro fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

o como alternativa R11 y R12 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y NR14 y preferiblemente una amina cíclica opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF₃ nitro fenilo fenilalquilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

R13 que puede ser igual o diferente de R5 o R6 se elige entre los valores de R5 o R6

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

Más específicamente es un objeto de la presente invención los productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente que corresponden a la fórmula (Ia)



en la que

R1a representa O o NH

p representa un número entero de 0 a 2

Y_{1a} e Y_{2a} que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Y_{1a} e Y_{2a} se elige entre

alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor y el radical hidroxilo cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor radicales alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono ciclopropilo alquilamino opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluor dialquilamino opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor y radicales alcoxi y donde los restos alquilo pueden formar opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 4 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N Naquilo y S y opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor y radicales alquilo y alcoxi fenilalquilamino opcionalmente sustituido sobre el alquilo o fenilo fenilmercapto o heteroarilmercapto de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi y el otro de Ya e Y1a se elige entre estos mismos valores y además entre los siguientes valores

hidrógeno halógeno hidroxilo nitro CN SF₅ NR_{5a}R_{6a} alquilo opcionalmente sustituido alqueno y alcoxi O-alilo O-propinilo O-cicloalquilo CF₃ fenilo opcionalmente sustituido y heteroarilo S(O)_n-alquilo S(O)_n-alilo S(O)_n-propinilo SO₂NR_{5a}R_{6a} S(O)_n-cicloalquilo carboxilo libre salificado o esterificado CONR_{5a}R_{6a}

R_{2a} R_{2a} R_{3a} R_{3a} representan hidrógeno halógeno y alquilo entendiéndose que dos de los sustituyentes R_{2a} R_{2a} R_{3a} R_{3a} pueden formar junto con el(los) átomo(s) de carbono al(a los) que están unidos un radical cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos

Aa representa un enlace sencillo un radical alqueno CO SO₂ O NH NH alquilo Ba representa radicales piridilo pirimidinilo quinolilo azaindolilo quinazolilo triazolilo imidazolilo pirazolilo furazanilo isoxazolilo morfolinilo pirrolidinilo funilo piperidilo tienilo cromenilo oxocromenilo indolilo pirrolilo purnilo benzoxazinilo benzimidazolilo indazolilo y benzofunilo estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de Y_{2a}

Y2a representa hidrógeno halógeno hidroxilo alquilo alcoxi cicloalquilo heterocicloalquilo anilo heteroanilo O-alilo O-propinilo O-cicloalquilo S(O)n alquilo S(O)n alilo S(O)n propinilo S(O)n-cicloalquilo COOR9a OCOR8a NR10a CONR5aR6a NR5aR6a CONR5aR6a S(O)n R5aR6a NHCOR8a NH S(O)nR8a NH S(O)nCF3 NH SO2 NR5aR6a estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos

R4a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo cicloalquilo o fenilo todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno hidroxilo alcoxi dialquilamino anilo y heteroanilo estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi

R5a y R6a que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno alquilo alqueno cicloalquilo cicloalqueno heterocicloalquilo anilo opcionalmente sustituido y heteroanilo o como alternativa R5a y R6a forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y NR4a opcionalmente sustituido

siendo todos los radicales alquilo alqueno alquino y alcoxi anteriores lineales o ramificados y conteniendo hasta 6 átomos de carbono

todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo anteriores contienen hasta 7 átomos de carbono

todos los radicales anilo y heteroanilo anteriores contienen hasta 10 átomos de carbono

estando todos los radicales alquilo alqueno alquino alcoxi cicloalquilo heterocicloalquilo anilo heteroanilo carbocíclicos y heterocíclicos anteriores opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno ciano hidroxilo alcoxi CF3 nitrógeno anilo heteroanilo C(=O) OR9a C(=O) R8a NR11aR12a -C(=O) NR11aR12a N(R10a)-C(=O) R8a N(R10a) C(=O)-OR9a N(R10a) C(=O)-NR11aR12a N(R10a) S(O)n R8a S(O)n-R8a N(R10a)-S(O)n NR11aR12a y S(O)n-NR11aR12a

estando además todos los radicales anilo y heteroanilo anteriores opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo fenilalquilo y alquilenodioxo

n representa un número entero entre 0 y 2

R8a representa alquilo alquenilo cicloalquilo cicloalquilalquilo heterocicloalquilo heterocicloalquil alquilo fenilo fenilalquilo heteroanilo y heteroarilalquilo estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales hidroxilo alcoxi alquilo CF₃ nitro fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

R9a representa los valores de R8 e hidrógeno

R10a representa hidrógeno o alquilo

R11a y R12a que pueden ser iguales o diferentes representan

hidrogeno alquilo cicloalquilo cicloalquilalquilo fenilo y fenilalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF₃ nitro fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

o como alternativa R11a y R12a forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico elegido entre pirrolidinilo piperidinilo piperazinilo morfolinilo indolinilo pirindolinilo tetrahidroquinolilo tiazolidinilo y naftilidilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo fenilo y fenilalquilo

estando dichos productos de fórmula (Ia) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ia)

En los productos de fórmula (I) y postenormente los términos indicados tienen los siguientes significados

el término Hal Halo o halógeno se refiere a átomos de fluor cloro bromo o yodo

la expresión radical alquilo alk Alk o ALK se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene hasta 12 átomos de carbono elegidos entre radicales metilo etilo propilo isopropilo butilo isobutilo sec-butilo terc-butilo pentilo isopentilo sec-pentilo terc-pentilo neopentilo hexilo isohexilo sec-hexilo terc-hexilo heptilo octilo nonilo decilo undecilo y dodecilo y además los isómeros posicionales lineales o ramificados de los mismos

Se hace una mención más particular de radicales alquilo que contienen hasta 6 átomos de carbono y especialmente radicales metilo etilo propilo isopropilo n butilo isobutilo terc-butilo pentilo lineal o ramificado y hexilo lineal o ramificado

-la expresión radical alquenilo se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene hasta 12 átomos de carbono y preferiblemente 4 átomos de carbono elegidos por ejemplo entre los siguientes valores etenilo o vinilo propenilo o alilo 1 propenilo n butenilo 1 butenilo 3-metil 2 butenilo n-pentenilo hexenilo heptenilo octenilo ciclohexilbutenilo y decenilo y además los isómeros posicionales lineales o ramificados de los mismos

Entre los valores de alquenilo que pueden mencionarse más particularmente están los valores de alilo o butenilo

la expresión radical alquinilo se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene hasta 12 átomos de carbono y preferiblemente 4 átomos de carbono elegidos por ejemplo entre los siguientes valores etinilo propinilo o propargilo butinilo n butinilo 1 butinilo 3-metil 2 butinilo pentinilo o hexinilo y además los isómeros posicionales lineales o ramificados de los mismos

Entre los valores de alquinilo que se mencionan más particularmente está el valor propargilo

la expresión radical alcoxi se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene hasta 12 átomos de carbono y preferiblemente 6 átomos de carbono elegidos por ejemplos entre radicales metoxi etoxi propoxi isopropoxi butoxi lineal secundario o terciario pentoxi hexoxi y heptoxi y además los isómeros posicionales lineales o ramificados de los mismos

-la expresión radical alcóxicarbonilo o alquil-O-CO-se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene hasta 12 átomos de carbono en donde el radical alquilo tiene el significado dado anteriormente los ejemplos que pueden mencionarse incluyen radicales metoxycarbonilo y etoxycarbonilo

la expresión radical alquilenodioxo o O-alquileo-O-se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene hasta 12 átomos de carbono en donde el radical alquileo tiene el significado dado anteriormente Los ejemplos que pueden mencionarse incluyen radicales metilenodioxo y etilenodioxo

-el término alquilsulfínico o alquil SO-se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene hasta 12 átomos de carbono en donde el radical tiene el significado dado anteriormente y preferiblemente contiene 4 átomos de carbono

la expresión **alquilsulfonilo** o **alquil SO₂** se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene hasta 12 átomos de carbono en donde el radical alquilo tiene el significado dado anteriormente y preferiblemente contiene 4 átomos de carbono

la expresión **alquilsulfonilcarbamoilo** o **alquil SO₂ NH C(=O)** se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene hasta 12 átomos de carbono en donde el radical alquilo tiene el significado dado anteriormente y preferiblemente contiene 4 átomos de carbono

el término **alquitio** o **alquil S** se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene hasta 12 átomos de carbono y especialmente representa radicales metitio etitio isopropitio y heptitio

la expresión **radical cicloalquilo** se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros y especialmente se refiere a radicales ciclopropilo ciclobutilo ciclo pentilo y ciclohexilo

la expresión **radical -O-cicloalquilo** se refiere a un radical en donde el radical cicloalquilo tiene el significado dado anteriormente

la expresión **radical cicloalquenilo** se refiere a un radical monocíclico o bicíclico no aromático de 3 a 10 miembros que contiene al menos un doble enlace y especialmente se refiere a radicales ciclobutenilo ciclopentenilo y ciclohexenilo

la expresión **radical cicloalquilalquilo** se refiere a un radical en donde el cicloalquilo y el alquilo se eligen entre los valores indicados anteriormente de esta forma este radical se refiere por ejemplo a radicales ciclopropilmetilo ciclopentilmetilo ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo

la expresión **radical acilo** o **r CO-** se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene hasta 12 átomos de carbono en donde el radical **r** representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo cicloalquilo cicloalquenilo cicloalquilo heterocicloalquilo o anilo en donde estos radicales tienen los valores indicados anteriormente y están opcionalmente sustituidos según se indique los ejemplos que se mencionan incluyen los radicales formilo acetilo propionilo butirilo o benzilo o como alternativa valenilo hexanoilo acrililo crotonilo o carbamoilo

La expresión **radical aciloxi** significa radicales acil O-en los que acil tiene el significado proporcionado anteriormente Los ejemplos que se mencionan incluyen radicales acetoxi o propioniloxi

la expresión **radical acilamino** significa radicales acil NH-en los que acil tiene el significado proporcionado anteriormente

la expresión **radical anillo** se refiere a radicales monocíclicos insaturados o radicales insaturados que constan de anillos carbocíclicos condensados. Los ejemplos de tales radicales anillo que pueden mencionarse incluyen radicales fenilo o naftilo.

Más particularmente se menciona el radical fenilo.

la expresión **anilloalquilo** significa radicales resultantes de la combinación de los radicales alquilo opcionalmente sustituidos mencionados anteriormente y los radicales anillo opcionalmente sustituidos también mencionados anteriormente. Los ejemplos que se mencionan incluyen radicales bencilo, feniletilo, 2-feniletilo, trifenilmetilo o naftalenometilo.

la expresión **radical heterocíclico** se refiere a un radical carbocíclico saturado (heterocicloalquilo) o un radical carbocíclico insaturado (heteroanillo) que tiene al menos 6 miembros interrumpido con uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Los radicales heterocicloalquilo que pueden mencionarse especialmente incluyen radicales dioxolano, dioxano, ditiolano, tiooxolano, tiooxano, oxiranilo, oxolanilo, dioxolanilo, piperazinilo, piperidilo, pirrolidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo o tetrahydrofunilo, tetrahydrotienilo, cromanilo, dihydrobenzofuranilo, indolinilo, piperidilo, perhidropiranilo, pirindolinilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo y tioazolidinilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos.

Entre los radicales heterocicloalquilo que pueden mencionarse especialmente se encuentran radicales piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo y tioazolidinilo, también pueden mencionarse más particularmente radicales morfolinilo opcionalmente sustituido, pirrolidilo y piperazinilo.

la expresión **radical heterocicloalquilalquilo** significa radicales en los que los restos heterocicloalquilo y alquilo tienen los significados anteriores.

entre los radicales heteroanillo de 5 miembros que pueden mencionarse se encuentran radicales funilo tales como 2-funilo, radicales tienilo tales como 2-tienilo y 3-tienilo y radicales pirrolilo, diazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiatrazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, 3-o 4 isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo.

Entre los radicales heteroanillo de 6 miembros que pueden mencionarse especialmente se encuentran radicales pindilo tales como radicales 2-pindilo, 3-pindilo y 4-pindilo y pirimidilo, pirimidinilo, pindazinilo, pirazinilo y tetrazolilo.

los ejemplos que pueden mencionarse como radicales heteroarilo condensados que contienen al menos un heteroátomo elegido entre azufre nitrógeno y oxígeno incluyen benzotienilo tal como 3-benzotienilo benzofurilo benzofuranilo benzopirrolilo bencimidazolilo benzoxazolilo tionaftilo indolilo purinilo quinolilo isoquinolilo y naftundinilo

Entre los radicales heteroarilo condensados que pueden mencionarse más particularmente se encuentran radicales benzotienilo benzofuranilo indolilo quinolilo bencimidazolilo benzotiazolilo furilo imidazolilo indolizínilo isoxazolilo isoquinolilo isotiazolilo oxadiazolilo pirazinilo pindazinilo pirazolilo pindilo pinimidinilo pirrolilo quinazolinilo 1,3,4-tiadiazolilo tiazolilo y tienilo y grupos triazolilo estando estos radicales opcionalmente sustituidos como se ha indicado para los radicales heteroarilo

la expresión amina cíclica se refiere a un radical cicloalquilo de 3 a 8 miembros en donde un átomo de carbono se reemplaza por un átomo de nitrógeno radical cicloalquilo que tiene el significado dado anteriormente y que posiblemente también contiene uno o más heteroátomos distintos elegidos entre O S SO₂ N y NR₄ donde R₄ es como se ha definido anteriormente los ejemplos que pueden mencionarse de tales aminas cíclicas incluyen radicales pirrolidilo piperidilo morfolinilo piperazinilo indolinilo pirindolinilo y tetrahidroquinolilo

El término paciente se refiere a seres humanos pero también a otros mamíferos

El término profármaco se refiere a un producto que puede convertirse in vivo por medio de mecanismos metabólicos (tales como hidrólisis) en un producto de fórmula (I) por ejemplo un éster de un producto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede convertirse por hidrólisis in vivo en su molécula parental como alternativa un éster de un producto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxilo puede convertirse por hidrólisis in vivo en su molécula parental

Los ejemplos que pueden mencionarse de ésteres de los productos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo incluyen los acetatos citratos lactatos tartratos malonatos oxalatos salicilatos propionatos succinatos fumaratos maleatos metilenobis β-hidroxi-naftoatos gentisatos isetonatos di-p-toliltartratos metanosulfonatos etanosulfonatos bencenosulfonatos p-toluenosulfonatos ciclohexilsulfamatos y quinatos

Pueden prepararse ésteres de productos de fórmula (I) que son particularmente útiles que contienen un grupo hidroxilo a partir de restos ácidos tales como los descri-

tos por Bundgaard et al J Med Chem 1989 32 páginas 2503-2507 estos ésteres especialmente incluyen (aminometil)benzoatos y dialquilaminometilbenzoatos sustituidos en donde los grupos alquilo pueden unirse junto con o interrumpirse con un átomo de oxígeno o con un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido es decir un átomo de nitrógeno alquilado o como alternativa (morfolinometil)benzoatos por ejemplo 3-o 4-(morfolinometil)benzoatos y (4-alquilpiperazin 1 il)benzoatos por ejemplo 3-o 4-(4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos

El o los radicales carboxilo de los productos de fórmula (I) pueden salificarse o esterificarse con diversos grupos conocidos por los especialistas en la técnica entre los cuales los ejemplos no limitantes que pueden mencionarse incluyen los siguientes compuestos

entre los compuestos de salificación bases minerales tales como por ejemplo un equivalente de sodio potasio litio calcio magnesio o amonio o bases orgánicas tales como por ejemplo metilamina propilamina trimetilamina dietilamina trietilamina N N-dimetiletanolamina tris(hidroximetil)aminometano etanolamina piridina picolina dicitclohexilamina morfolina bencilamina procaína lisina arginina histidina o N-metilglucamina

entre los compuestos de esterificación radicales alquilo para formar grupos alcoxi carbonilo tales como por ejemplo metoxycarbonilo etoxycarbonilo terc-butoxycarbonilo o benciloxycarbonilo estando sustituidos posiblemente estos radicales alquilo con radicales elegidos por ejemplo entre átomos de halógeno y hidroxilo radicales alcoxi acilo aciloxi alquiltio amino o anilo tales como por ejemplo en grupos clorometilo hidroxipropilo metoximetilo propioniloximetilo metiltuometilo dimetilaminoetilo bencilo o fenetilo

La expresión carboxilo esterificado significa por ejemplo radicales tales como radicales alquilo oxycarbonilo por ejemplo metoxycarbonilo etoxycarbonilo propoxycarbonilo butilo o terc-butilo oxycarbonilo ciclobutilo oxycarbonilo ciclopentilo oxycarbonilo o ciclohexilo oxycarbonilo

También pueden mencionarse radicales formados con restos de éster fácilmente escindibles tales como radicales metoximetilo o etoximetilo radicales aciloxialquilo tales como pivaloiloximetilo pivaloiloxietilo acetoximetilo o acetoxietilo radicales alquilo oxycarbonilo alquilo tales como radicales metoxycarbonilo metilo o etilo y radicales isopropilo oxycarbonilo metilo o etilo

Puede encontrarse una lista de estos radicales de éster por ejemplo en la patente europea EP 0 034 536

La expresión carboxilo amidado se refiere a radicales del tipo CONR₅R₆ como se ha mencionado anteriormente

La expresión radical alquilamino se refiere a radicales metilamino etilamino propilamino o butilamino lineales o ramificados Se prefieren los radicales alquilo que contienen hasta 4 átomos de carbono eligiéndose posiblemente entre los radicales alquilo mencionados anteriormente

La expresión radical dialquilamino significa por ejemplo radicales dimetilamino dietilamino y metiletilamino Como se ha indicado anteriormente se prefieren los radicales alquilo que contienen hasta 4 átomos de carbono elegidos entre la lista indicada anteriormente

Los radicales NR₅R₆ o NR₁₁R₁₂ también pueden representar un heterociclo que puede o puede no comprender un heteroátomo adicional Puede hacerse mención a radicales pirrolilo imidazolilo indolilo piperidilo pirrolidinilo morfolinilo y piperazinilo Se prefieren los radicales piperidilo pirrolidinilo morfolinilo y piperazinilo

La expresión carboxilo salificado significa las sales formadas por ejemplo con un equivalente de sodio potasio litio calcio magnesio o amonio También pueden mencionarse las sales formadas con bases orgánicas tales como metilamina propilamina trimetilamina dietilamina y trietilamina Se prefiere la sal de sodio

Cuando los productos de fórmula (I) comprenden un radical amino que puede salificarse con un ácido evidentemente se entiende que estas sales de ácido también forman parte de la invención Puede hacerse mención de las sales obtenidas por ejemplo con ácido clorhídrico o ácido metanosulfónico

Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de los productos de fórmula (I) pueden ser por ejemplo las sales formadas con ácido clorhídrico ácido bromhídrico ácido yodhídrico ácido nítrico ácido sulfúrico ácido fosfónico ácido propiónico ácido acético ácido trifluoroacético ácido fórmico ácido benzoico ácido maleico ácido fumárico ácido succínico, ácido tartárico ácido cítrico ácido oxálico ácido glicoxílico ácido aspártico ácido ascórbico ácidos alquilmonosulfónicos tales como por ejemplo ácido metanosulfónico ácido etanosulfónico o ácido propanosulfónico ácidos alquildisulfónicos tales como por ejemplo ácido metanodisulfónico o ácido alfa beta-etanodisulfónico ácidos almonosulfónicos tales como ácido benzenosulfónico y ácidos aldisulfónicos

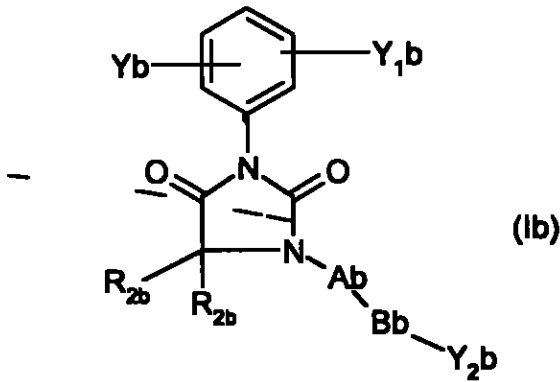
Puede recordarse que la estereoisomería puede definirse en su sentido amplio como isomería de compuestos que tienen las mismas fórmulas estructurales pero cuyos grupos tienen una disposición espacial diferente especialmente tal como en ciclohexanos monosustituídos cuyo sustituyente puede estar en posición axial o ecuatorial y las diversas conformaciones rotacionales posibles de derivados etano. Sin embargo existe otro tipo de estereoisomería debida a diferentes disposiciones espaciales de sustituyentes fijos en dobles enlaces o en anillos que a menudo se denomina isomería geométrica o isomería cis-trans. El término estereoisómero se usa en la presente solicitud de patente en su sentido más amplio y de esta manera se refiere a todos los compuestos indicados anteriormente.

Especialmente un objeto de la presente invención son los productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente de tal forma que p representa el número entero 0 y los otros sustituyentes de dichos compuestos de fórmula (I) tienen uno cualquiera de los valores definidos anteriormente.

Especialmente un objeto de la presente invención son los productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente de tal forma que p representa el número entero 1 y los otros sustituyentes de dichos compuestos de fórmula (I) tienen uno cualquiera de los valores definidos anteriormente.

Especialmente un objeto de la presente invención son los productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente de tal forma que p representa el número entero 2 y los otros sustituyentes de dichos compuestos de fórmula (I) tienen uno cualquiera de los valores definidos anteriormente.

Especialmente un objeto de la presente invención son los productos de fórmula (I) o (Ia) como se ha definido anteriormente que corresponden a la fórmula (Ib)



en la que
Yb e Y1b que pueden ser iguales o diferentes son tales que

Y se elige entre

alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluor y OH

cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales metilo

alquilamino

dialquilamino en donde los restos alquilo pueden formar opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N Naquilo y S y opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor y radicales alquilo

fenilalquilamino

fenilmercapto o heteroarilmercapto de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo

y el otro de Yb e Y1b se elige entre los mismos valores y además entre hidrógeno halógeno hidroxilo oxo nitro NR5bR6b alquilo opcionalmente sustituido alcoxi S alquilo y fenilo pirazolilo pindilo morfolino pirrolidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituidos carboxilo libre o esterificado

R2b y R2b representan hidrógeno y alquilo o dos sustituyentes R2b y R2b pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono o formar un radical azetidínilo pirrolidinilo o pependilo

Ab representa un enlace sencillo un radical alquileo O NH NH-alquilo

Bb representa un radical heterocíclico elegido entre radicales 3-o 4 pindilo pinmidinilo 3-o 4-quinolilo azaindolilo quinazolilo indazolilo tiazolilo imidazolilo pirazolilo furazanilo y isoxazolilo estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de Yb

Y2b representa hidrógeno halógeno hidroxilo alquilo alcoxi cicloalquilo heterocicloalquilo fenilo heteroarilo O cicloalquilo S(O)n alk S(O)n-cicloalquilo COOR9 OCOR8 NR10b-CO-NR5bR6b NR5R6 CONR5R6 S(O)n R5R6 NHCOR8 y NH S(O)nR8 estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos

R4b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo cicloalquilo o fenilo

R5b y R6b que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno alquilo alquenilo cicloalquilo heterocicloalquilo fenilo opcionalmente sustituido y heteroanilo o como alternativa R5b y R6b forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y NR4b opcionalmente sustituido

siendo todos los radicales alquilo alquenilo alquinilo y alcoxi anteriores lineales o ramificados y conteniendo hasta 6 átomos de carbono

conteniendo todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo anteriores hasta 7 átomos de carbono

todos los radicales anilo y heteroanilo anteriores contienen hasta 10 átomos de carbono

estando todos los radicales anteriores opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre halógeno ciano hidroxilo alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono CF₃ nitro fenilo carboxilo libre salificado esterificado con un radical alquilo o amidado con un radical NR11bR12b -C(=O) R9b NR11bR12b o C(=O) NR11bR12b

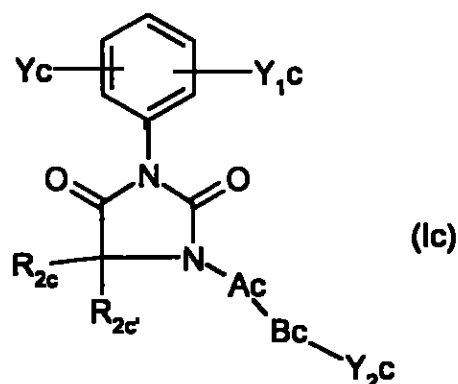
R8b representa alquilo cicloalquilo cicloalquilalquilo y fenilo

R9b que pueden ser igual o diferente de R8b representa hidrógeno y los valores de R8b

R11b y R12b que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno alquilo cicloalquilo y fenilo o como alternativa R11b y R12b forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidina piperidinilo morfolinilo o piperazinilo opcionalmente sustituido con un radical alquilo fenilo o fenilalquilo

estando dichos productos de fórmula (Ib) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ib)

Especialmente un objeto de la presente invención son los productos de fórmula (I) (Ia) o (Ib) como se ha definido anteriormente que corresponden a la fórmula (Ic)



donde Yc e Y1c que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Yc e Y1c se elige entre alquilo especialmente tal como metilo etilo isopropilo terc-butilo sec-butilo 1 2-dimetilpropilo y 1 1-dimetilpropilo opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de fluor y OH ciclopropilo o ciclobutilo especialmente tal como 1-metilciclopropilo 2 metilciclopropilo 2 2-dimetilciclopropilo ciclobutilo 2 2 3 3-tetrafluorociclobutilo di(C2 C4 alquil)amino fenilalquilamino piperidilo tomorfolin-4 ilo morfolin-4 ilo pirrolidin 1 ilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre átomos de fluor y radicales alquilo fenilmercapto opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y el otro de Yc e Y1c se elige entre hidrógeno halógeno hidroxilo (oxo) nitro NR5cR6c alquilo opcionalmente sustituido alcoxi S-alquilo y fenilo pirazolilo y pindilo opcionalmente sustituidos

R2 y R2c representa un átomo de hidrógeno alquilo o forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros

Ac representa un enlace sencillo -O- o CH2

Bc representa un radical heterocíclico elegido entre 3-o 4-pindilo pimidinilo 3-o 4-quinolilo azaindolilo y quinazolilo estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de Y2c

Y2c representa hidrógeno halógeno alquilo cicloalquilo hidroxilo alcoxi NH2 NHalk N(alk)2 NH fenilo- NH Heteroanilo NH-CO-R5c NH CO-heteroanilo NH CO-NR5cR6c y fenilo donde todos los radicales alquilo alcoxi fenilo y heteroanilo están opcionalmente sustituidos

R5c y R6c que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno alquilo cicloalquilo y fenilo que están opcionalmente sustituidos o como alternativa R5c y R6c forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico elegido entre radicales pirrolidinilo piperidilo piperazinilo morfolinilo piperazinilo indoli

nilo pirindolinilo tetrahydroquinolina y azetidina

donde todos estos radicales están opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre alquilo alcoxi y fenilo

estando todos los radicales alquilo alcoxi y fenilo anteriores opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre halógeno OH alk Oalk OCF₃ S(O)_n CF₃ CF₃ NH₂ NHAik y N(alk)₂ entendiéndose que todos los radicales dialquilamino opcionalmente pueden formar un anillo de pirrolidina piperidina morfolina o piperazina opcionalmente sustituido con uno o más alquilo

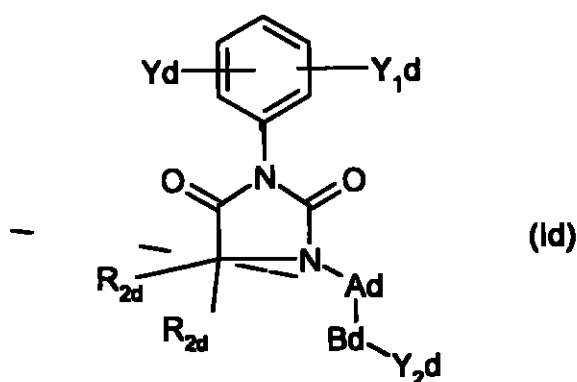
estando dichos productos de fórmula (Ic) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ic)

En particular R_{5c} y R_{6c} que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno alquilo cicloalquilo y fenilo estando los radicales alquilo y fenilo opcionalmente sustituidos o como alternativa R_{5c} y R_{6c} forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico elegido entre pirrolidinilo piperidinilo piperazinilo morfolinilo piperazinilo y azetidina

En particular Bc representa un radical heterocíclico elegido entre 3-o 4-pindilo 1H-pirrol[2,3-b]pindin-4-il pirimidinilo y 3-o 4-quinolilo

Más particularmente Bc representa radicales 4-pindilo y 4-quinolilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de Y_{2c}

Especialmente son un objeto de la presente invención los productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente que corresponden a la fórmula (Id)



en la que

Y_d se elige entre los siguientes valores alquilo especialmente tal como metilo etilo isopropilo terc-butilo sec-butilo 1,2-dimetilpropilo 1,1-dimetilpropilo opcionalmente

sustituidos con uno o más átomos de fluor y OH ciclopropilo o ciclobutilo tales como especialmente 1-metilciclopropilo 2 metilciclopropilo 2,2-dimetilciclopropilo ciclobutilo 2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo di(C₂-C₄-alquil)amino fenilalquilamino piperidilo tiomorfolin-4-ilo morfolin-4-ilo o pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre átomos de fluor y radicales alquilo fenilmercapto opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno e Y_{1d} se elige entre los siguientes valores hidrógeno halógeno OH oxo nitro NH₂ carboxilo libre o esterificado morfolino alquilo alcoxi S alquilo y fenilo opcionalmente sustituidos

En todos estos radicales los radicales alquilo y fenilo están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo alcoxi OCF₃ ciano amino alquilamino y dialquilamino y a su vez un radical fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi

R_{2d} y R_{2d} que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrogeno o alquilo o forman junto con el átomo que llevan un anillo ciclopropilo o ciclobutilo

Ad representa un enlace sencillo o CH₂

Bd representa un radical quinolilo o pindilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales Y_{2d} elegidos entre halógeno -OH alk Oalk CO₂H CO₂alk NH₂ NHalk N(alk)₂ CF₃ -OCF₃ y fenilo NH fenilo- NH heteroanilo NH CO-fenilo NH CO heteroanilo NH CO-NH alquilo NH CO N-dialquilo NH CO NH fenilo estando a su vez los radicales alquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo alcoxi y dialquilamino entendiéndose que todos los radicales dialquilamino pueden formar opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos o un grupo de la serie de N N alquilo O y S

estando los productos de fórmula (Id) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Id)

Particularmente un objeto de la presente invención son los productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la que Y e Y₁ que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Y e Y₁ se elige entre alquilo opcionalmente sustituido

con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alcoxi piperidinilalcoxi carboxilo libre o esterificado e hidroxilo piperidinilo tiomorfolinilo morfolinilo pirrolidinilo SO₂ pirrolidinilo fenilo SO₂-alk SO₂ NH(alk) y NH CO alk estando todos los heterociclos fenilo y alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre átomos de fluor y radicales alquilo

e Y₁ se elige entre los siguientes valores hidrógeno halógeno nitro NH₂ y alquilo R₂ y R₂ que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrogeno o alquilo opcionalmente sustituido con fenilo que a su vez está opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre halógeno alquilo e hidroxilo

A representa CH₂

B representa un radical quinolilo o pindilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre halógeno OH alk -Oalk CO₂H -CO₂alk NH₂ NHalk N(alk)₂ CF₃ -OCF₃ y fenilo NH fenilo

NH heteroanilo NH heterocicloalquilo NH CO-fenilo NH CO heteroanilo NH CO-N(alk)₂ NH CO-NH alquilo NH CO N-dialquilo NH-CO-NH fenilo NH SO₂ alk CO NH heteroanilo CO NH heterocicloalquilo CO-NH-alk CO-NH alk heteroanilo CO NH alk heterocicloalquilo NH SO₂ alk

estando a su vez todos los radicales alquilo heteroanilo heterocicloalquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno alquilo alcoxi CON(alk)₂ CO₂H CO₂alk COalk y morfolino

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

Más particularmente en los productos de fórmula (I) de la presente invención B representa un quinolilo o pindilo estando el pindilo opcionalmente sustituido con halógeno fenilo a su vez opcionalmente sustituido con OCH₃ CON(alk)₂ CO₂alk NH fenilo a su vez opcionalmente sustituido con uno o más alquilo alcoxi COOH o CO₂alk NH-CO-fenilo a su vez opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi o morfolino NH pindilo a su vez opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi NH piperidinilo NH piperidilo y NH pirazolinilo a su vez opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo NH pirazinilo CO NH piperidilo -CO-NH alk estando alk opcionalmente sustituido con piperazinilo pindilo o pirazolinilo a su vez opcionalmente sus

tituidos con uno o más alquilo NH-CO-N(alk)2 NH SO2 alk

En los productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente cuando Y1d re presenta alquilo opcionalmente sustituido alcoxi o S-alquilo Y1d puede representar especialmente CF3 -O-CF2 CHF2 O-CHF2 O CH2 CF3 S CF2-CF2-CF3 S Alk-O-Alk S-Alk-OH S-Alk CN S-Alk heterocicloalquilo

Más particularmente B representa un radical 4-quinolilo o 4-pindilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre F Cl OH CH3 CH2CH3 OCH3 NH2 NHAik y N(alk)2 y fenilo NH fenilo NH heteroanilo NH CO fenilo NH CO- heteroanilo NH-CO-NH alquilo NH-CO-NH-dialquilo estando los radicales alquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi

Mas particularmente B representa radicales 4 pindilo y 4-quinolilo sustituidos con uno o dos radicales elegidos entre F Cl OH NH2 y OCH3

Más particularmente un objeto de la presente invención son los productos de fórmu la (I) como se ha definido anteriormente en la que Y se elige entre los siguientes valores

alquilo especialmente tal como metilo etilo isopropilo terc-butilo sec-butilo 1 2 dimetilpropilo y 1 1-dimetilpropilo opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de fluor y OH di(C2-C4 alquil)amino

fenilalquilamino ppend 1 ilo tiomorfolin-4 ilo morfolin-4 ilo pirrolidin 1 ilo

e Y1 se elige entre los siguientes valores hidrógeno halógeno nitro NH2 y alquilo R2 y R2 que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno o alquilo

A representa CH2

B representa un radical quinolilo o pindilo

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantiomé- ncas y diastereoisoménicas posibles y además las sales de adición con ácidos mi nerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fór mula (I)

Más particularmente R2 y R2 que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno o metilo y etilo

Entre los productos de la fórmula (I) a los que se puede hacer una mención más específica están los mencionados a continuación

3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil 1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina 2 4-diona

3 (4 isopropil fenil) 5 5-dimetil 1-quinolin-4 ilmetil imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 3-(4-dietilamino-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina 2,4-diona

trifluoroacetato de 3-(4-sec-butil-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina 2,4-diona

trifluoroacetato de 5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxí-1-trifluorometil-etil)-fenil]imidazolidina 2,4-diona

trifluoroacetato de 5,5-dimetil-3-(4-pipendin-1-il-fenil)-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina 2,4-diona

trifluoroacetato de 3-(4-isopropil-3-metil-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina 2,4-diona

trifluoroacetato de 3-[4-(etil-isopropil-amino)-fenil]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina 2,4-diona

trifluoroacetato de 5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-3-[4-(tofen-2-il-sulfanil)-fenil]imidazolidina 2,4-diona

trifluoroacetato de 3-[4-(4-fluoro-fenil-sulfanil)-fenil]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina 2,4-diona

-3-(4-isopropil-3-nitro-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina 2,4-diona

3-(3-amino-4-isopropil-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina 2,4-diona
estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas, enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

Entre los productos de la fórmula (I) a los que se puede hacer una mención más específica están los mencionados a continuación:

3-(4-terc-butil-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetilimidazolidina 2,4-diona

3-(4-isopropil-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetilimidazolidina 2,4-diona

trifluoroacetato de 3-(4-dietilamino-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina 2,4-diona

trifluoroacetato de 3-(4-sec-butil-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina 2,4-diona

trifluoroacetato de 5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxí-1-trifluorometil-etil)-fenil]imidazolidina 2,4-diona

trifluoroacetato de 5,5-dimetil-3-(4-pipendin-1-il-fenil)-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina 2,4-diona

trifluoroacetato de 3-(4-isopropil 3-metil fenil)-5 5-dimetil 1-pindin-4 ilmetil
imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 3-[4-(etil isopropil-amino) fenil] 5 5-dimetil 1 pindin-4 ilmetil
imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 5 5-dimetil 1 pindin-4 ilmetil 3-[4 (tofen 2 ilsulfanil) fenil]
imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 3-[4 (4-fluoro-fenilsulfanil) fenil] 5 5-dimetil 1 pindin-4 ilmetil
imidazolidina 2 4-diona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

Entre los productos de la fórmula (I) a los que se puede hacer una mención más específica están los mencionados a continuación

-5 5-dimetil 1 pindin-4-ilmetil 3-[4 [2 2 2 trifluoro 1 (piperidin-4 ilmetoxi) 1
trifluorometil etil] fenil]-imidazolidina 2 4-diona

3 (4-terc-butil fenil)-5 5-dimetil 1 (2 fenil pindin-4 ilmetil) imidazolidina 2 4-diona
-3-(4-terc-butil fenil) 1 [2 (4 metoxi fenil) pindin-4-ilmetil] 5 5-dimetil imidazolidina
2 4-diona

3-[4-[3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil 2 4-dioxo imidazolidin 1 ilmetil] pindin 2 il]-N N
dimetil benzamida

-4-[4-[3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil 2 4-dioxo imidazolidin 1 ilmetil] pindin-2 il]-N N
dimetil benzamida

-3 (4-terc-butil-fenil) 5 5-dimetil 1 [2 (pindin 3 ilamino) pindin-4-ilmetil] imidazolidina
2 4 diona

3-[4 [3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil 2 4-dioxo-imidazolidin 1 ilmetil] pindin 2 il]-1 1
dimetil urea

3-(4 terc-butil fenil)-5 5-dimetil-1-[2 (pinmidin-4 ilamino) pindin-4-ilmetil]
imidazolidina 2 4-diona

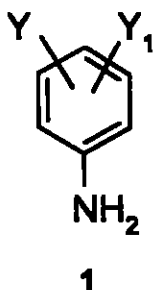
3-(4-terc-butil fenil)-1 [2 (2 6-dimetoxi pindin 3 ilamino) pindin-4-ilmetil] 5 5-dimetil-
imidazolidina 2 4-diona

N-[4-[3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil 2 4-dioxo-imidazolidin 1 ilmetil] pindin 2 il]-4-
metoxi-benzamida

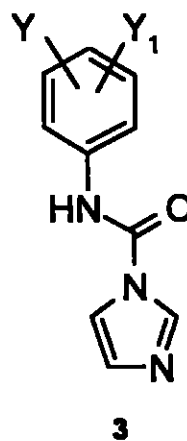
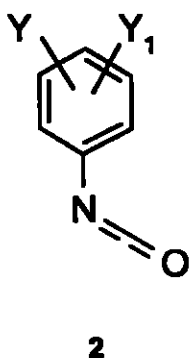
- 3 (4-terc-butil fenil)-5 5-dimetil 1 [2-(piridin-4-ilamino) piridin-4-ilmetil]-imidazolidina 2 4-diona
 - 3 (4-terc-butil fenil) 1-[2 (2 5-dimetil 2H pirazol 3-ilamino) piridin-4-ilmetil] 5 5-dimetil imidazolidina 2 4-diona
 - 3-(4 terc-butil fenil) 5 5-dimetil 1-[2-(1 metil pipendin-4 ilamino) piridin-4 ilmetil] imidazolidina 2 4-diona
 - 3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil 1-[2-(pirazin 2-ilamino) piridin-4-ilmetil]-imidazolidina 2 4-diona
 - 3 (4-terc-butil fenil) 1-[2 (4 metoxi 2-metil fenilamino) piridin-4 ilmetil] 5 5-dimetil imidazolidina 2 4-diona
 - 3-(4 terc-butil fenil) 1-[2 (2 6-dimetil pinmidin-4-ilamino) piridin-4 ilmetil] 5 5-dimetil imidazolidina 2 4-diona
 - 3-(4-terc-butil fenil) 1-[2 (4 metoxi fenilamino) piridin-4 ilmetil]-5 5-dimetil imidazolidina 2 4-diona
 - N-{4-[3-(4 terc-butil-fenil) 5 5-dimetil 2 4-dioxo-imidazolidin 1 ilmetil] piridin 2 il}-3-morfolin-4-il benzamida
 - N-{4-[3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil 2 4-dioxo-imidazolidin 1 ilmetil] piridin 2 il}-metanosulfonamida
 - éster etílico del ácido 3-{4 [3 (4-terc-butil fenil)-5 5-dimetil 2 4-dioxo imidazolidin 1 ilmetil] piridin 2 ilamino}-benzoico compuesto con ácido trifluoroacético
 - éster metílico del ácido 3-{4-[3-(4-terc-butil-fenil) 5 5-dimetil 2 4-dioxo imidazolidin 1 ilmetil] piridin 2 il}-benzoico compuesto con ácido trifluoroacético
 - éster terc-butílico del ácido 3-{4-[3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil-2 4-dioxo-imidazolidin 1 ilmetil] piridin 2 ilamino}-benzoico compuesto con ácido trifluoroacético
 - ácido 3-{4-[3-(4 terc-butil fenil) 5 5-dimetil 2 4-dioxo-imidazolidin 1 ilmetil] piridin-2 ilamino}-benzoico compuesto con ácido trifluoroacético
 - éster etílico, del ácido 2 [4 (4 4-dimetil 2 5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil imidazolidin 1 il)-fenil] 2 metil propiónico
 - ácido 2 [4 (4 4-dimetil-2 5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin 1-il) fenil] 2 metil propiónico
 - 3-[4 (2 hidroxí 1 1-dimetil-etil) fenil] 5 5-dimetil 1-quinolin-4 ilmetil imidazolidina 2 4 diona
- estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantiomé-

ncias y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

Los compuestos de la fórmula general I pueden prepararse convirtiendo en primer lugar una anilina de la fórmula general 1 en la que Y e Y₁ tienen los significados proporcionados para Y e Y₁



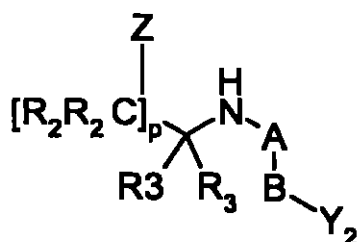
por reacción con fosgeno difosgeno o trifosgeno o por activación con carbonildimidazol o un reactivo de un tipo similar en un intermedio reactivo tal como por ejemplo el isocianato 2 o el derivado de carbonildimidazol 3



Estos derivados reactivos se preparan en un disolvente orgánico inerte tal como por ejemplo tolueno 1,2-dicloroetano o THF a una temperatura entre -20 °C y la temperatura de reflujo del disolvente particular. Los disolventes preferidos son tolueno y 1,2-dicloroetano y las temperaturas de reacción preferidas son de -20 a +5 °C durante la adición y posterior calentamiento a la temperatura de reflujo para completar la reacción. La reacción puede asistirse por la adición de una base pero preferiblemente se realiza sin la adición de una base.

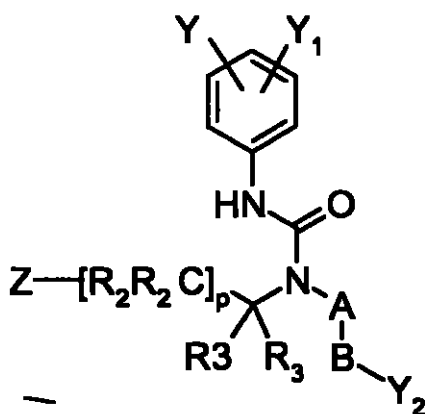
Los derivados reactivos de la fórmula general 2 pueden aislarse pero los intermedios preferiblemente se usan sin purificación adicional cuando sea apropiado después de la sustitución del disolvente directamente para la siguiente reacción.

La reacción de los intermedios con una unidad estructural de la fórmula general 4 en la que Z es COOR o CN se realiza en un disolvente inerte tal como por ejemplo tolueno clorobenceno THF dioxano o acetato de etilo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. La reacción puede asistirse por la adición de una base tal como por ejemplo trietilamina o terc-butoxido potásico pero preferiblemente se realiza sin la adición de una base. La unión inicial de los intermedios reactivos 2 ó 3 con el derivado de amino de la fórmula general 4 y el posterior cierre del anillo para formar el heterociclo central preferiblemente se realiza en una etapa.



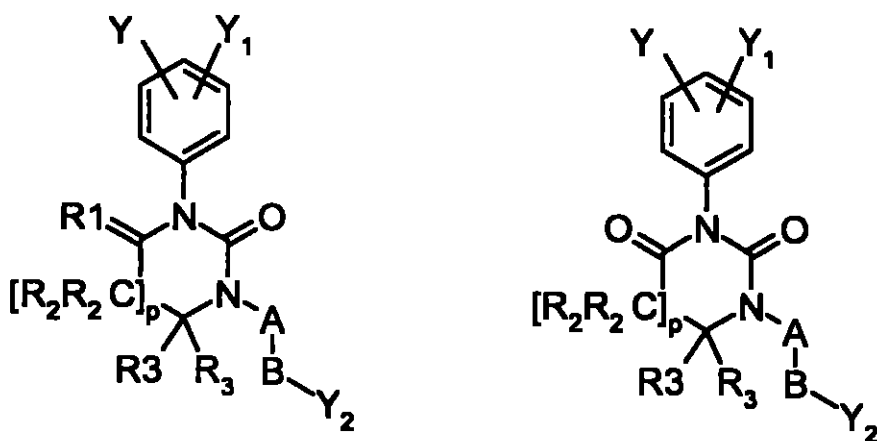
4

Sin embargo como alternativa también es posible formar el heterociclo central en una segunda etapa por calentamiento del intermedio de cadena abierta de la fórmula general 5 en un disolvente con un alto punto de ebullición o en ácidos minerales acuosos.



5

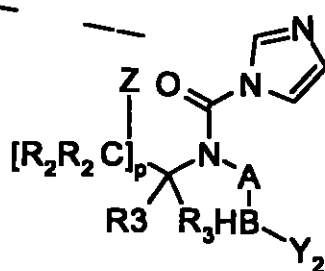
En el caso en el que Z sea CN se obtienen los productos de la fórmula general Ia ($R_1 = N$) y pueden convertirse mediante la acción de un ácido mineral acuoso en los compuestos de la fórmula general Ib.



Ia Ib

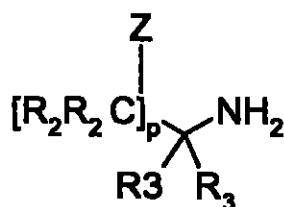
Los compuestos de las fórmulas generales Ia y Ib preparados de esta forma en las que las variables tienen los significados indicados anteriormente para los compuestos de la fórmula general I pueden convertirse por reacciones de derivatización conocidas por los especialistas en la técnica en compuestos de la fórmula general I

Un procedimiento alternativo para los compuestos de la fórmula general I se proporciona por la reacción de la unidad estructural 4 con carbonilimidazol fosgeno di fosgeno o trifosgeno para dar un intermedio reactivo. La reacción preferiblemente se realiza con carbonilimidazol en un disolvente orgánico inerte tal como por ejemplo tolueno 1,2-dicloroetano o THF a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura ambiente. El THF es el disolvente particularmente preferido. Los intermedios tales como por ejemplo los derivados de la fórmula general 6 (reacción con carbonilimidazol) después se hacen reaccionar en un disolvente tal como por ejemplo DMF tolueno 1,2-dicloroetano o THF con una anilina de la fórmula general 1. La reacción preferiblemente se realiza a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Los intermedios de cadena abierta preferiblemente se ciclan en compuestos de las fórmulas generales Ia y b que pueden convertirse por reacciones de derivatización adicional conocidas por los especialistas en la técnica en compuestos de la fórmula general I.

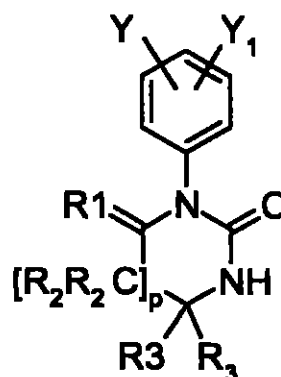


6

Adicionalmente los compuestos de la fórmula general 1a pueden obtenerse por reacción de compuestos de las fórmulas generales 2 y 3 con una unidad estructural de la fórmula general 7



7



8

Los derivados resultantes de la fórmula general 8 después pueden convertirse mediante la adición de un haluro Hal-A B Y₂ o un reactivo relacionado de reactividad similar en el que A B e Y₂ tienen los significados proporcionados para A B e Y₂ y que se pueden obtener por procesos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica en compuestos de la fórmula general 1a

Las reacciones preferiblemente se realizan en un disolvente orgánico tal como por ejemplo dimetilformamida N-metilpirrolidona acetato de etilo o acetona en presencia de una base tal como por ejemplo carbonato potásico carbonato de cesio hidruro sódico o terc-butóxido potásico Preferiblemente se usan dimetilformamida y carbonato de cesio

Todas las reacciones para la síntesis de los compuestos de la fórmula (I) son bien conocidas per se por los especialistas en la técnica y pueden realizarse en condiciones convencionales de acuerdo con o mediante procedimientos análogos a los procedimientos descritos en la bibliografía por ejemplo en Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry) Thieme-Verlag Stuttgart o Organic Reactions John Wiley & Sons New York

Debe apreciarse que durante o después del proceso algunos compuestos intermedios o algunos compuestos de fórmula (I) pueden transformarse para obtener unos (u otros) compuestos de fórmula (I) y para ello para obtener unos productos u otros productos de fórmula (I) estos productos pueden someterse si se desea y es necesario a una o más de las siguientes reacciones de conversión en cualquier orden

a) una reacción para la esterificación de una función ácido

- b) una reacción para la saponificación de una función éster en una función ácido
- c) una reacción para la oxidación de un grupo alquilo en el correspondiente grupo sulfóxido o sulfona
- d) una reacción para la conversión de una función cetona en una función oxima
- e) una reacción para reducir una función carboxilo libre o esterificada en una función alcohol
- f) una reacción para la conversión de una función alcoxi en una función hidroxilo o como alternativa de una función hidroxilo en una función alcoxi
- g) una reacción para la oxidación de una función alcohol en una función aldehído ácido o cetona
- h) una reacción para la conversión de un radical nitrilo en un tetrazolilo
- i) una reacción para la reducción de compuestos nitro en compuestos amino
- j) una reacción para la retirada de los grupos protectores que pueden soportarse por las funciones reactivas protegidas
- k) una reacción para la salificación con un ácido o una base mineral u orgánico para obtener la correspondiente sal
- l) una reacción para la resolución de las formas racémicas en los productos resueltos

estando dichos productos de fórmula (I) obtenidos de esta forma en cualquier forma racémica enantiomérica o diastereoisomérica posible

Puede observarse que tales reacciones para la conversión de los sustituyentes en otros sustituyentes también puede realizarse sobre los materiales de partida y además sobre los intermedios como se ha definido anteriormente antes de continuar la síntesis de acuerdo con las reacciones indicadas en los procesos descritos anteriormente

Si se desea pueden protegerse diversas funciones reactivas que pueden soportarse por ciertos compuestos de las reacciones definidas anteriormente estas son por ejemplo radicales hidroxilo acilo carboxilo libre o amino y monoalquilamino que pueden protegerse con los grupos protectores adecuados

Puede mencionarse la siguiente lista no exhaustiva de ejemplos de protección de funciones reactivas

los grupos hidroxilo pueden protegerse por ejemplo con radicales alquilo tales como terc-butilo trimetilsililo terc-butildimetilsililo metoximetilo tetrahidropiranilo bencilo o acetilo

los grupos amino pueden protegerse por ejemplo con radicales acetilo tritilo bencilo terc-butoxicarbonilo benciloxycarbonilo ftalimido u otros radicales conocidos en la química de péptidos

los grupos acilo tales como el grupo formilo pueden protegerse por ejemplo en forma de cetales cíclicos o no cíclicos o tiocetales tales como dimetil o dietilcetal o etileno dioxycetal o dietiltiocetal o etilenoditocetal

las funciones ácido de los productos descritos anteriormente pueden si se desea amidarse con una amina primaria o secundana por ejemplo en cloruro de metileno en presencia de por ejemplo hidrocioruro de 1-etil 3-(dimetilaminopropil)carbodiimida a temperatura ambiente

las funciones ácido pueden protegerse por ejemplo en forma de ésteres formados con esterres fácilmente escindibles tales como ésteres de bencilo o ésteres de terc-butilo o ésteres conocidos en la síntesis de péptidos

Estas reacciones a) a k) indicadas anteriormente pueden realizarse por ejemplo como se indica a continuación

a) Los productos descritos anteriormente pueden si se desea experimentar en las funciones carboxilo posibles reacciones de esterificación que pueden realizarse de acuerdo con métodos habituales conocidos por los especialistas en la técnica

b) Las posibles conversiones de funciones ester en una función ácido de los productos descritos anteriormente pueden realizarse si se desea en condiciones habituales conocidas por los especialistas en la técnica especialmente mediante hidrólisis ácida o alcalina por ejemplo con hidróxido sódico o hidróxido potásico en un medio alcohólico tal como por ejemplo en metanol o como alternativa con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico

c) Los grupos alquilitio posibles en los productos descritos anteriormente en los que el radical alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno especialmente de fluor pueden si se desea convertirse en las correspondientes funciones sulfoxido o sulfona en condiciones convencionales conocidas por los especialistas en la técnica por ejemplo con perácidos tales como por ejemplo perácido acético o perácido meta-clorobenzoico o como alternativa con ozono oxone o peryodato sódico en un disolvente tal como por ejemplo cloruro de metileno o dioxano a temperatura ambiente

La producción de la función sulfóxido puede promoverse con una mezcla equimolar del producto que contiene un grupo alquiltio y el reactivo tal como especialmente un perácido

La producción de la función sulfona puede promoverse con una mezcla del producto que contiene un grupo alquiltio con un exceso del reactivo tal como especialmente un perácido

d) La reacción para la conversión de una función cetona en una oxima puede realizarse en condiciones convencionales conocidas por los especialistas en la técnica tales como especialmente una reacción en presencia de una hidroxilamina opcionalmente O-sustituida en un alcohol tal como por ejemplo etanol a temperatura ambiente o con calentamiento

e) Las posibles funciones de carboxilo libre o esterificado de los productos descritos anteriormente pueden si se desea reducirse a una función alcohol por métodos conocidos en la técnica. Las posibles funciones de carboxilo esterificado pueden si se desea reducirse a una función alcohol por métodos conocidos por los especialistas en la técnica y especialmente con hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano o éter dietílico

Las posibles funciones de carboxilo libre de los productos descritos pueden si se desea reducirse a una función alcohol especialmente con hidruro de boro

f) Las posibles funciones alcoxi tales como especialmente metoxi en los productos descritos anteriormente pueden si se desea convertirse en una función hidroxilo en las condiciones convencionales conocidas por los especialistas en la técnica por ejemplo con tribromuro de boro en un disolvente tal como por ejemplo cloruro de metileno con hidrobromuro de piridina o con ácido bromhídrico o ácido clorhídrico en agua o ácido trifluoroacético a reflujo

g) Las posibles funciones alcohol de los productos descritos anteriormente pueden si se desea convertirse en una función aldehído o ácido por oxidación en las condiciones convencionales conocidas por los especialistas en la técnica tales como por ejemplo por la acción de óxido de manganeso para obtener los aldehídos o de reactivo de Jones para obtener los ácidos

h) Las posibles funciones nitrilo de los productos descritos anteriormente pueden si se desea convertirse en tetrazolilo en condiciones convencionales conocidas por los especialistas en la técnica tales como por ejemplo mediante cicloadición de una azida metálica tal como por ejemplo azida sódica o azida de trietilamina

sobre la función nitrilo como se indica en el método descrito en el artículo citado a continuación

J Organometallic Chemistry 33 337 (1971) KOZIMA S et al

Puede observarse que la reacción para la conversión de un carbamato en urea y especialmente de un carbamato de sulfonilo en una sulfonilurea puede realizarse por ejemplo a la temperatura de reflujo de un disolvente tal como por ejemplo tolueno en presencia de la amina apropiada

Se entiende que las reacciones descritas anteriormente pueden realizarse como se indica o como alternativa cuando sea apropiado de acuerdo con otros métodos comunes conocidos por los especialistas en la técnica

i) La retirada de grupos protectores tales como por ejemplo los indicados anteriormente puede realizarse en condiciones convencionales conocidas por los especialistas en la técnica especialmente mediante una hidrólisis realizada con un ácido tal como ácido clorhídrico ácido benzenosulfónico o ácido para toluenosulfónico ácido fórmico o ácido trifluoroacético o como alternativa mediante hidrogenación catalítica

El grupo itálimido puede retirarse con hidrazina

En la patente BF 2 499 995 por ejemplo puede encontrarse una lista de diversos grupos protectores que pueden usarse

j) Los productos descritos anteriormente pueden si se desea someterse a reacciones de salificación por ejemplo con un ácido mineral u orgánico o con una sal mineral u orgánica de acuerdo con métodos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica

k) Las posibles formas ópticamente activas de los productos descritos anteriormente pueden prepararse por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la técnica

Las posibles funciones activas son funciones hidroxilo o amino Para proteger estas funciones se usan grupos protectores convencionales Los ejemplos que pueden mencionarse incluyen los siguientes grupos protectores para el radical amino terc-butilo terc-amilo tricloraacetilo cloroacetilo benzhidrilo tritilo formilo benciloxycarbonilo

Los grupos protectores que pueden mencionarse para el radical hidroxilo incluyen radicales tales como formilo cloroacetilo tetrahidropirranilo trimetilsililo y terc-butildimetilsililo

Evidentemente se entenderá que la lista anterior no es limitante y que pueden usarse otros grupos protectores que son conocidos por ejemplo en la síntesis de péptidos. Una lista de tales grupos protectores se encuentra por ejemplo en la Patente Francesa 2 499 995 cuyo contenido se incorpora en este documento como referencia.

Las posibles reacciones para la retirada de grupos protectores se realiza como se indica en dicha patente 2 499 995. El método preferido de retirada es hidrólisis de ácido con ácidos elegidos entre ácido clorhídrico, ácido benzenosulfónico o ácido para toluenosulfónico, ácido fórmico o ácido trifluoroacético. Se prefiere el ácido clorhídrico.

La posible reacción para la hidrólisis del grupo $>C=NH$ a un grupo cetona se realiza preferiblemente usando un ácido tal como ácido clorhídrico acuoso por ejemplo a reflujo.

Un ejemplo de retirada del grupo terc-butilodimetilsililo usando ácido clorhídrico se proporciona más adelante en los ejemplos.

La posible esterificación de un radical OH libre se realiza en condiciones convencionales. Por ejemplo puede usarse un ácido o un derivado funcional por ejemplo un anhídrido tal como anhídrido acético en presencia de una base tal como piridina.

La posible esterificación o salificación de un grupo COOH se realiza en condiciones convencionales conocidas por los especialistas en la técnica.

La posible amidación de un radical COOH se realiza en condiciones convencionales. Sobre un derivado funcional del ácido puede usarse una amina primaria o secundaria por ejemplo un anhídrido simétrico o mixto.

Los productos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden prepararse por aplicación o adaptación de métodos conocidos y especialmente de los métodos descritos en la bibliografía tales como por ejemplo los descritos por R C Larock en *Comprehensive Organic Transformations* VCH publishers 1989.

En las reacciones descritas más adelante puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos tales como por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo cuando estos grupos se desean en el producto final pero su participación no se desea en las reacciones para la síntesis de los productos de fórmula (I). Pueden usarse grupos protectores convencionales de acuerdo con las prácticas convencionales habituales por ejemplo las descritas por ejemplo por T W Greene.

y P G M Wuts en Protective Groups en Organic Chemistry John Wiley Y Sons 1991

En algunos casos las anilinas de la fórmula general 1 están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía o pueden obtenerse a partir de derivados descritos en la bibliografía por transformaciones conocidas por una persona especialista en la técnica. Los precursores 4 pueden obtenerse por ejemplo por aminación reductora de aldehídos de la fórmula general OHC-A-B-Y_2 que están disponibles en el mercado o prepararse por procesos convencionales con derivados de aminoácidos o aminonitrilos de la fórmula general 7

Los productos de la presente invención están dotados de propiedades farmacológicas ventajosas. Se ha descubierto que especialmente tienen propiedades inhibidoras de proteína quinasas.

Entre estas proteína quinasas se menciona especialmente IGF1R.

También se menciona FAK. También se menciona AKT.

De esta manera estas propiedades hacen que los productos de fórmula general (I) de la presente invención sean útiles como productos medicinales para tratar tumores malignos.

Los productos de fórmula (I) también pueden usarse en el campo veterinario.

Por lo tanto un objeto de la presente invención es el uso como productos medicinales de los productos farmacéuticamente aceptables de la fórmula general (I) como se han definido anteriormente.

Particularmente un objeto de la presente invención es el uso como compuestos medicinales de los productos enumerados a continuación:

3-(4-terc-butil fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

3-(4-isopropil-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

trifluoroacetato de 3-(4-dietilamino-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

trifluoroacetato de 3-(4-sec-butil fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

trifluoroacetato de 5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-trifluorometil-etil) fenil] imidazolidina-2,4-diona

trifluoroacetato de 5,5-dimetil-3-(4-piperidin-1-il fenil)-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

trifluoroacetato de 3-(4-isopropil-3-metil fenil) 5 5-dimetil-1 piridin-4 ilmetil imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 3 [4-(etil isopropil amino)-fenil] 5 5-dimetil 1 piridin-4 ilmetil imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 5 5-dimetil 1 piridin-4 ilmetil 3-[4-(tiofen 2 il sulfanil)-fenil] imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 3 [4-(4-fluoro-fenilsulfanil) fenil]-5 5-dimetil 1-piridin-4-ilmetil imidazolidina 2 4-diona

3-(4 isopropil 3-nitro-fenil) 5 5-dimetil 1-piridin-4 ilmetil imidazolidina 2 4-diona

-3-(3-Amino-4 isopropil fenil) 5 5-dimetil 1-piridin-4-ilmetil imidazolidina 2 4-diona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos compuestos de fórmula (I)

Particularmente un objeto de la presente invención es el uso como compuestos medicinales de los productos enumerados a continuación

3-(4-terc-butil fenil)-5 5-dimetil 1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina 2 4-diona

3 (4-isopropil fenil) 5 5-dimetil-1-quinolin-4 ilmetil imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 3-(4-dietilamino-fenil) 5 5-dimetil-1-piridin-4 ilmetil imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 3-(4 sec-butil fenil)-5 5-dimetil 1 piridin-4 ilmetil imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 5 5-dimetil 1 piridin-4-ilmetil-3 [4 (2 2 2 trifluoro 1-hidroxi-1 trifluorometil-etil) fenil] imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 5 5-dimetil 3-(4-piridin 1 il fenil) 1 piridin-4-ilmetil imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 3 (4 isopropil 3-metil fenil) 5 5-dimetil 1 piridin-4 ilmetil imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 3 [4-(etil isopropil amino) fenil] 5 5-dimetil 1 piridin-4-ilmetil imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 5 5-dimetil 1 piridin-4-ilmetil 3-[4-(tiofen 2 il sulfanil) fenil] imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 3 [4-(4-fluoro-fenilsulfanil) fenil] 5 5-dimetil 1 piridin-4 ilmetil imidazolidina 2 4-diona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos compuestos de fórmula (I)

Particularmente un objeto de la presente invención es el uso como compuestos medicinales de los productos enumerados a continuación

5 5-dimetil 1 pindin-4-ilmetil 3-{4-[2,2,2-trifluoro-1 (pipendin-4-ilmetoxi) 1 trifluorometil-etil] fenil}-imidazolidina 2,4-diona

3-(4-terc-butil fenil)-5 5-dimetil 1-{2 fenil pindin-4-ilmetil} imidazolidina 2,4-diona

3-(4-terc-butil fenil) 1-{2 (4-metoxi fenil) pindin-4-ilmetil} 5 5-dimetil imidazolidina 2,4-diona

3-{4-[3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil 2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil] pindin-2-il}-N,N-dimetil-benzamida

4-{4-[3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil 2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]-pindin-2-il}-N,N-dimetil benzamida

3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil 1-{2 (pindin-3-ilamino) pindin-4-ilmetil} imidazolidina 2,4-diona

3-{4-[3-(4-terc-butil-fenil) 5 5-dimetil 2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil] pindin-2-il}-1,1-dimetil urea

3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil 1-{2 (pirimidin-4-ilamino) pindin-4-ilmetil}-imidazolidina 2,4-diona

3-(4-terc-butil fenil) 1-{2 (2,6-dimetoxi pindin-3-ilamino) pindin-4-ilmetil} 5 5-dimetil imidazolidina 2,4-diona

N-{4-[3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil 2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil] pindin-2-il}-4-metoxi benzamida

3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil 1-{2 (pindin-4-ilamino)-pindin-4-ilmetil}-imidazolidina-2,4-diona

3-(4-terc-butil fenil) 1-{2 (2,5-dimetil 2H-pirazol-3-ilamino) pindin-4-ilmetil} 5 5-dimetil imidazolidina-2,4-diona

3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil 1-[2 (1-metil pipendin-4-ilamino) pindin-4-ilmetil] imidazolidina 2,4-diona

3-(4-terc-butil fenil)-5 5-dimetil-1-[2 (pirazin-2-ilamino) pindin-4-ilmetil] imidazolidina 2,4-diona

3-(4-terc-butil fenil) 1-[2-(4-metoxi-2-metil-fenilamino) piridin-4-ilmetil] 5,5-dimetilimidazolidina 2,4-diona

3-(4-terc-butil fenil) 1-[2-(2,6-dimetil-pirimidin-4-ilamino) piridin-4-ilmetil] 5,5-dimetilimidazolidina 2,4-diona

3-(4-terc-butil fenil) 1-[2-(4-metoxi-fenilamino) piridin-4-ilmetil] 5,5-dimetilimidazolidina 2,4-diona

N-{4-[3-(4-terc-butil fenil) 5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil] piridin-2-il}-3-morfolin-4-il-benzamida

N-{4-[3-(4-terc-butil fenil) 5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil] piridin-2-il}-metanosulfonamida

-éster etílico del ácido 3-{4-[3-(4-terc-butil fenil) 5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil] piridin-2-ilamino}-benzoico compuesto con ácido trifluoroacético

-éster metílico del ácido 3-{4-[3-(4-terc-butil fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil] piridin-2-il}-benzoico compuesto con ácido trifluoroacético

-éster terc-butílico del ácido 3-{4-[3-(4-terc-butil fenil) 5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil] piridin-2-ilamino}-benzoico compuesto con ácido trifluoroacético

ácido 3-{4-[3-(4-terc-butil-fenil) 5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil] piridin-2-ilamino}-benzoico compuesto con ácido trifluoroacético

-éster etílico del ácido 2-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il) fenil]-2-metil-propiónico

ácido 2-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il) fenil]-2-metil-propiónico

3-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil) fenil] 5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina 2,4-diona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas, enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos compuestos de fórmula (I)

Los productos pueden administrarse por vía parenteral, bucal, perlingual, rectal o tópica

Además, un objeto de la presente invención son composiciones farmacéuticas caracterizadas porque contienen como principio activo al menos uno de los productos medicinales de la fórmula general (I)

Estas composiciones pueden estar en forma de soluciones o suspensiones inyectables comprimidos comprimidos recubiertos cápsulas jarabes supositorios cremas pomadas y lociones Estas formas farmacéuticas se preparan de acuerdo con los métodos habituales El principio activo puede incorporarse en excipientes usados habitualmente en estas composiciones tales como vehículos acuosos o no acuosos talco goma arábica lactosa almidón estearato de magnesio manteca de cacao sustancias grasas de origen animal o vegetal derivados de parafina glicoles diversos agentes humectantes dispersantes o emulsionantes y agentes conservantes

La dosis habitual que varía de acuerdo con el individuo tratado y la dolencia bajo consideración puede ser por ejemplo de 10 mg a 500 mg al día por vía oral en el ser humano

De esta manera la presente invención se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de productos medicinales para inhibir la actividad de proteína quinasas y especialmente de una proteína quinasa

De esta manera la presente invención se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) en el que la proteína quinasa es una proteína tirosina quinasa

De esta manera la presente invención se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa se elige entre el siguiente grupo

IGF1 Raf EGF PDGF VEGF Tie2 KDR Flt1-3 FAK Src Abl cKit cdk1 9 Aurora1 2 cdc7 Akt Pdk S6K Jnk IR FLK 1 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 FGFR5 PLK, Pyk2 CDK7 CDK2 y EGFR

Más especialmente dichas proteína quinasas se eligen entre el siguiente grupo IGF1 cdc7 Aurora1 2 Src Jnk FAK, KDR IR Tie2 CDK7 CDK2 y EGFR

De esta manera la presente invención se refiere particularmente al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa es IGF1R

La presente invención también se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa es FAK

La presente invención también se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa es AKT

La presente invención también se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa está en un cultivo de células y también a este uso en un mamífero

De esta manera la presente invención se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un producto medicinal para prevenir o tratar una enfermedad caracterizada por la desregulación de la actividad de una proteína quinasa y especialmente tal enfermedad en un mamífero

De esta manera la presente invención se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un producto medicinal para prevenir o tratar una enfermedad que pertenece al siguiente grupo trastornos de proliferación de vasos sanguíneos trastornos fibróticos trastornos de la proliferación de células mesangiales acromegalia trastornos metabólicos alergias asma enfermedad de Crohn trombosis enfermedades del sistema nervioso retinopatía psonasis artritis reumatoide diabetes degeneración muscular envejecimiento degeneración macular asociada con la edad enfermedades oncológicas y cáncer

De esta manera la presente invención se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un producto medicinal para tratar enfermedades oncológicas

La presente invención se refiere particularmente al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un producto medicinal para tratar cánceres

Entre estos cánceres la presente invención tiene interés más particularmente en el tratamiento de tumores sólidos y en el tratamiento de cánceres que son resistentes a agentes citotóxicos

Entre esos cánceres la presente invención se refiere más particularmente al tratamiento de cáncer de mama cáncer de estómago cáncer de colon cáncer de pulmón cáncer de ovaros cáncer de útero cáncer cerebral cáncer renal cáncer de la laringe cáncer del sistema linfático cáncer de tiroides cáncer del tracto urogenital cáncer del tracto genital incluyendo la vesícula seminal y la próstata cáncer de huesos cáncer de páncreas y melanomas

Incluso más particularmente la presente invención es de interés en el tratamiento del cáncer de mama cáncer de colon y cáncer de pulmón

De esta manera la presente invención se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un producto medicinal para la quimioterapia del cáncer

Como productos medicinales de acuerdo con la presente invención para la quimioterapia del cáncer los productos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden usarse solos o en combinación con quimioterapia o radioterapia o como alternativa en combinación con otros agentes terapéuticos

De esta manera la presente invención se refiere especialmente a las composiciones farmacéuticas que se han definido anteriormente que también contienen principios activos de otros productos medicinales de quimioterapia para combatir el cáncer

Tales agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales usados comúnmente Como ejemplos de inhibidores conocidos de proteína quinasas pueden mencionarse especialmente butirolactona flavopiridol 2 (2-hidroxiethylamino)-6-benzilamino-9-metilpurina olomucina Glivec e Iressa

De esta manera los productos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención también pueden usarse ventajosamente en combinación con agentes antiproliferativos como ejemplos de estos agentes antiproliferativos pero sin limitarse a esta lista pueden mencionarse inhibidores de aromatasa antiestrógenos los inhibidores de topoisomerasa I los inhibidores de topoisomerasa II agentes activos en microtubulos agentes alquilantes inhibidores de la histona desacetilasa inhibidores de la farnesil transferasa inhibidores de la COX 2 inhibidores de MMP inhibidores de mTOR antimetabolitos antineoplásicos compuestos de platino

133
32

compuestos que reducen la actividad de proteína quinasas y también compuestos antiangiogénicos agonistas de gonadorelina antiandrógenos bengamidas bifosfonatos y trastuzumab

De esta manera los ejemplos que pueden mencionarse incluyen agentes anti microtubulos por ejemplo taxoides vinca alcaloides agentes alquilantes tales como ciclofosfamida agentes de intercalación en el ADN por ejemplo cis-platino agentes que son interactivos sobre la topoisomerasa por ejemplo camptotecina y derivados antraciclinas por ejemplo adriamicina antimetabolitos por ejemplo 5-fluorouracilo y derivados y similares

De esta manera la presente invención se refiere a productos de fórmula (I) como inhibidores de proteína quinasa estando dichos productos de fórmula (I) en cualquier forma racémica enantiomérica o diastereoisomérica y también a las sales de adición de dichos productos de fórmula (I) con ácidos minerales y orgánicos farmacéuticamente aceptables o con bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables y también a sus profármacos

La presente invención se refiere particularmente a productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente como inhibidores de IGF1R

La presente invención también se refiere a productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente como inhibidores de FAK

La presente invención también se refiere a productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente como inhibidores de AKT

Más particularmente la presente invención se refiere a los productos de fórmula (IA) como se ha definido anteriormente como inhibidores de IGF1R

Los ejemplos cuya preparación se muestra a continuación son productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente e ilustran la presente invención aunque sin limitarla

Ejemplo 1 trifluoroacetato de 3-(4-dimetilamino-fenil)-5-metil 1-piridin-4-ilmetil imidazolidina 2,4-diona

Se suspenden 2 g (1.02 mmol) of poliestireno AM RAM (resina Rink) (0.51 mmol/g) en 20 ml de DMF en una jeringa de 50 ml equipada con un sinterizador. Después de 10 minutos de agitación la DMF se filtra y se sustituye por 10 ml de una solución al 50% de piperidina en DMF. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente la solución se filtra y la resina se lava sucesivamente tres veces con 10 ml de DMF 2 veces con 10 ml de metanol y 3 veces con 10 ml de DMF. A la resina se le

añaden 0.94 g de Fmoc-Ala(OH) (3 mmol) 0.41 g de HOBt (3 mmol) y 0.48 ml de DIC (3 mmol) en 10 ml de DMF. La jeringa se agita durante una noche a temperatura ambiente y después la resina se lava sucesivamente 5 veces con 10 ml de DMF 3 veces con 10 ml de MeOH y 5 veces con 10 ml de DCM. Después en la jeringa se introducen 10 ml de una solución al 50% de piperidina en DMF. Después de 1 hora de agitación la solución se filtra y la resina se lava 5 veces con 10 ml de DMF 2 veces con 10 ml de MeOH 3 veces con 10 ml de DCM y 3 veces con 10 ml de THF. Después a 2.1 g (1 mmol) de la resina se le añaden 0.48 ml de piperidina-4-carboxaldehído (5 mmol) en 10 ml de una mezcla 50/50 de THF/TEOF. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche la solución se filtra y la resina se lava 10 veces con 10 ml de THF. Después a la resina se le añaden 1.26 g de cianoborohidruro sódico (10 mmol) en una mezcla de 3 ml de MeOH 7 ml de dicloroetano y 0.2 ml de ácido acético. La resina se agita durante una noche y después se lava 10 veces con 10 ml de DCM 3 veces con 10 ml de MeOH y 5 veces con 10 ml de DCM. En paralelo se trata una solución de 0.563 g de 4-dimetil-anilina (0.25 mmol) con 0.025 g de trifosgeno (0.083 mmol) seguido de 0.023 ml de piperidina (0.25 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de haber calentado gradualmente a temperatura ambiente la reacción se agita durante 1 hora y a la mezcla se le añaden 0.23 ml de piperidina en 1 ml de DMF. La solución obtenida se transfiere a una jeringa que contiene 100 ml de la resina previa (0.1 mmol). La resina se agita durante 2 horas. Después la mezcla se filtra y la resina se lava 5 veces con 2 ml de DCM 3 veces con 2 ml de MeOH y 2 veces con 10 ml de DCM. Finalmente la resina se trata con 1 ml de una solución al 90% de ácido trifluoroacético en agua. La mezcla se agita durante 2 horas y después se filtra. La resina se lava con 1 ml de MeOH seguido de 1 ml de DCM. Los filtrados combinados se evaporan al vacío. El producto bruto se purifica directamente por LC-MS preparativa dando 12.8 mg (rendimiento total = 60%) del producto esperado aislado en forma de un sólido blanco.

MS (ES) m/e = 325

HPLC Tiempo de retención [min] = 2.77

(columna YMC basic S5 gradiente de ACN al 2-85%/H₂O durante 7 minutos)

Ejemplo 2 3-(4-terc-butil fenil) 5,5-dimetil 1-quinolín-4-ilmetil imidazolidina 2,4-diona

A una suspensión de 497 mg de trifosgeno en 3 ml de tolueno a 100 °C se le añadió lentamente una solución de 250 mg de 4-terc-butil fenilamina y 0.55 ml de etil

diisopropil amina en 2 ml de tolueno y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 100 C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el aceite amarillo que se separó se sometió directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. El aceite se disolvió en 2 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 221 mg de éster metílico del ácido 2-metil-2-[(quinolin-4-ilmetil) amino]-propiónico. Después de esto, la mezcla de reacción se calentó durante 12 horas a 90 C. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol. El producto bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0.1%). La liofilización de la solución produjo un sólido blanco. Rendimiento: 12.6 mg.

MS (ES⁺) m/e = 402

¹H NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.95 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.20 (s, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 3 3-(4-isopropil fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil imidazolidina 2,4-diona

A una suspensión de 548 mg de trifosgeno en 3 ml de tolueno a 100 C se le añadió lentamente una solución de 250 mg de 4-isobutil fenilamina y 0.61 ml de etil diisopropil-amina en 2 ml de tolueno y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 100 C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se sometió directamente a la siguiente reacción. Se añadieron 240 mg de éster metílico del ácido 2-metil-2-[(quinolin-4-ilmetil) amino]-propiónico y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas más a 90 C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió y se disolvió en una mezcla de 2 ml de acetonitrilo y 0.25 ml de agua. Después de la filtración, la solución transparente se purificó por HPLC preparativa (columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0.1%). La liofilización de las fracciones que contenían el producto produjo un sólido blanco. Rendimiento: 49.8 mg.

MS (ES⁺) m/e = 388

¹H NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.96 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.39 (s, 4H), 5.20 (s, 2H), 2.96 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.24 (d, 6H).

Ejemplo 4a 4-isopropil-3-nitroanilina

Se disolvieron 25 g (185 mmol) de 4 isopropil anilina en 260 ml de ácido sulfúrico concentrado la mezcla se trató a 5 °C con 17.9 g de ácido nítrico (65%). Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 0.5 h la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y el producto que precipitó se recogió por filtración y se secó. Los 23.8 g resultantes de producto fueron esencialmente puros y se usaron para la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ES) m/e = 181

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1.96

Ejemplo 4 3-(4 isopropil-3 nitro fenil) 5,5-dimetil 1 piridin-4-ilmetil imidazolidina 2,4-diona

Se trataron 6.04 g (30 mmol) de difosgeno en 50 ml de 1,2-dicloroetano a 20 °C con una solución de 2 g (11.1 mmol) de 3-nitro-4-isopropil-anilina en 20 ml de 1,2 dicloroetano. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y después se calentó a 50 °C durante 5 h. Después de dejar en reposo durante una noche el disolvente se evaporó y el aceite residual se recogió en 40 ml de THF. Se añadieron 3.93 g (18.7 mmol) de éster metílico del ácido 2 metil 2-[(piridin-4-ilmetil)-amino] propiónico en 30 ml de THF y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua (ácido trifluoroacético al 0.1%)/acetonitrilo. Rendimiento: 2.7 g.

MS (ES) m/e = 383

HPLC Tiempo de retención [min] = 1.67

Ejemplo 5 3-(3-amino-4-isopropil fenil)-5,5-dimetil 1 piridin-4-ilmetil imidazolidina 2,4-diona

Se disolvieron 2.64 g (6.90 mmol) de 5,5-dimetil 3-(3 nitro-4-isopropil fenil) 1-piridin 4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona en 50 ml de ácido acético. Se añadieron 7.22 g de polvo de cinc en porciones mientras se mantenía la temperatura por debajo de 45 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a TA, después se diluyó con 100 ml de agua, se hizo alcalina con una solución de hidróxido sódico 6 N y se extrajo con cloruro de metileno. Las sales de cinc separadas se retiraron por filtración sobre celite. La evaporación de las fases orgánicas combinadas produjo 1.53 g de producto que se usó sin purificación adicional.

MS (ES) m/e = 353

187
136

HPLC Tiempo de retención [min] = 0.91

Ejemplo 6 trifluoroacetato de 5,5-dimetil-3-(4-fenilamino-fenil)-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina 2,4-diona

Se disolvieron 5.1 g (25 mmol) de éster metílico del ácido 2-metil-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino] propiónico en 102 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se trató a 0 °C con 4.46 g (27.5 mmol) de carbonildimidazol. La mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C y 1 h a T.A. A (0.5 mmol) de la anilina apropiada se le añadieron 2 ml de esta solución, se disolvió en 1 ml de DMF y se agitó a 50 °C durante 15 h. Después la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en 20 ml de acetato de etilo y se lavó con 20 ml de una solución de NaHCO₃ al 5% y 20 ml de una solución de NaCl al 5%. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0.1%). Rendimiento 7.7 mg.

MS (ES) m/e = 387

HPLC Tiempo de retención [min] = 1.51

Los siguientes compuestos se prepararon como se ha descrito en el ejemplo 6.

Ejemplo 7 trifluoroacetato de 3-(4-diethylamino-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina 2,4-diona

Rendimiento 20 mg

MS (ES) m/e = 367

HPLC Tiempo de retención [min] = 0.71

Ejemplo 8 trifluoroacetato de 3-(4-sec-butyl-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina 2,4-diona

Rendimiento 46.4 mg

MS (ES) m/e = 352

HPLC Tiempo de retención [min] = 1.61

Ejemplo 9 trifluoroacetato de 5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-fenil]-imidazolidina 2,4-diona

Rendimiento 16 mg

MS (ES) m/e = 462

HPLC Tiempo de retención [min] = 1.38

Ejemplo 10 trifluoroacetato de 5,5-dimetil-3-(4-piperidin-1-il-fenil)-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina 2,4-diona

Rendimiento 50 mg

MS (ES) m/e = 379

HPLC Tiempo de retención [min] = 0 81

Ejemplo 11 trifluoroacetato de 3-(4-Isopropil-3-metil fenil)-5 5-dimetil 1 piridin 4-ilmetil-imidazolidina 2 4-diona

Rendimiento 46 1 mg

MS (ES) m/e = 352

HPLC Tiempo de retención [min] = 1 44

Ejemplo 12 trifluoroacetato de 3-(3 fluoro-4-morfolin-4-il fenil)-5 5-dimetil 1 piridin-4-ilmetil-imidazolidina 2 4-diona

Rendimiento 15 3 mg

MS (ES⁺) m/e = 399

HPLC Tiempo de retención [min] = 1 06

Ejemplo 13 trifluoroacetato de 3 [4-(etil-Isopropil-amino) fenil]-5 5-dimetil 1 piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2 4-diona

Rendimiento 20 2 mg

MS (ES) m/e = 381

HPLC Tiempo de retención [min] = 0 71

Ejemplo 14 trifluoroacetato de 5 5-dimetil 1-piridin-4-ilmetil-3-[4-(tiofen 2 lisulfanil) fenil] imidazolidina 2 4-diona

Rendimiento 28 9 mg

MS (ES) m/e = 410

HPLC Tiempo de retención [min] = 1 52

Ejemplo 15 trifluoroacetato de 3-(4-bencenosulfonil-3-cloro fenil)-5 5-dimetil 1 piridin-4-ilmetil-imidazolidina 2,4-diona

Rendimiento 4 3 mg

MS (ES⁺) m/e = 471

HPLC Tiempo de retención [min] = 1 53

Ejemplo 16 trifluoroacetato de 3-[4-(4-fluoro fenilsulfanil) fenil]-5 5-dimetil 1 piridin-4-ilmetil-imidazolidina 2 4-diona

Rendimiento 35 8 mg

MS (ES) m/e = 422

HPLC Tiempo de retención [min] = 1 74

139
138**Ejemplo 17** trifluoroacetato de 3-(4-bencenosulfonil fenil)-5,5-dimetil-1-pindin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Rendimiento 39.8 mg

MS (ES⁺) m/e = 436

HPLC Tiempo de retención [min] = 1.28

Si no se indica otra cosa los experimentos de LC/UV/MS se han realizado con una bomba Waters 1525, un detector de UV Waters 2488 y un espectrómetro de masas multiplexed ESI TOF (Micromass MUX LCT) usando columnas YMC J sphere H80 (30*2.1 mm 4u 80A). Los datos de UV se registraron a 220 nm y a 254 nm. Para separación de gradiente H₂O+0.05% TFA y ACN+ 0.05% TFA se mezclaron en proporciones de 95:5 (0 min) a 5:95 (3.4 min) a 5:95 (4.4 min) a un caudal de 1 ml min⁻¹.

Ejemplo 18

3-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-pindin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-bencenosulfonil]

propionitrilo, compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se ha descrito para el ejemplo 6

M+H⁺ medido = 413

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0.99

Ejemplo 19

N-[2-cloro-4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-pindin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-6-fluoro-fenil]

acetamida, compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se ha descrito para el ejemplo 6

M+H⁺ medido = 405

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1

Ejemplo 205,5-Dimetil-1-pindin-4-ilmetil-3-[4-(pirrolidina-1-sulfonil)fenil]-imidazolidina-2,4-diona
compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se ha descrito para el ejemplo 6

M+H⁺ medido = 429

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1.19

Ejemplo 21

4-(4 4-Dimetil 2 5-dioxo-3-pindín-4-ilmetil-imidazolidin 1-il)-N-metil
bencenosulfonamida compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se ha descrito para el ejemplo 6

M+H+ medido = 389

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0 83

Ejemplo 22

4-(4 4-Dimetil 2 5-dioxo-3-pindín-4 ilmetil-imidazolidin 1 il) N-etil
bencenosulfonamida compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se ha descrito para el ejemplo 6

M+H+ medido = 403

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0 93

Ejemplo 23

3-(4 Fluoro-brfenil 3-il) 5 5-dimetil 1 pindín-4-ilmetil imidazolidina 2 4-diona com
puesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se ha descrito para el ejemplo 6

M+H+ medido = 390

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 46

Ejemplo 24

5 5-Dimetil 1 pindín-4-ilmetil-3-{4-[2 2 2 trifluoro-1-(pipendín-4-ilmetoxi) 1
trifluorometil-etil] fenil}-imidazolidina 2 4-diona

Se preparó como se ha descrito para el ejemplo 6

M+H+ medido = 559

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 22

Procedimiento General para la síntesis de los ejemplos 18 a 57
Etapas A y B Se disuelven 5 17 mmol of 1 1 -carbonildimidazol y 0 86 mmol of imi-
dazol en 10 ml de THF y la solución se enfría a 0 C Se añade una solución de la
amina aromática (4 31 mmol) en una cantidad adecuada de THF (5 a 10 ml) durante
15 minutos Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y
se agita durante 2 h más Después se añaden 4 3 mmol de Net3 y 4 3 mmol de
hidrocloruro del éster metílico del ácido 2-amino-2 metil propiónico y la mezcla resul

tante se agita hasta que se completa la reacción. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto tiene una pureza suficiente para su uso en la siguiente etapa.

Etapa C

Se disuelven 3 mmol del producto de la etapa 2 en una mezcla de 5 ml de dioxano y 5 ml de HCl 2 N y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 h. Después de la evaporación del disolvente, el material resultante tiene una pureza suficiente para su uso en la siguiente etapa.

Etapa D

Se disuelven 0.317 mmol de la hidantoína de la etapa C y 0.634 mmol de 2-cloro-4-clorometil pindina en 5 ml de DMF y después de la adición de 1.427 mmol de Cs_2CO_3 la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 3 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de heptano-acetato de etilo.

Etapa E. Se disuelven 0.1 mmol del producto de la etapa 4 y 0.15 mmol de cualquier amina, amida o urea en 5 ml de dioxano. Después de la adición de 0.38 mmol de Cs_2CO_3 y 0.012 mmol de Xanthphos y 0.01 mmol de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ la mezcla resultante se calienta a 120 °C durante de 4 a 12 h. La reacción se controla por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtra, el disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre un sistema de HPLC. Los rendimientos están comprendidos entre 9% y 65%.

Etapa F

Se disuelven 0.39 mmol del producto de la etapa 4 y 0.43 mmol del correspondiente ácido en 5 ml de DMF. Se añaden 0.09 mmol de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y 0.9 ml de Na_2CO_3 1N y la mezcla resultante se calienta a 190 °C hasta que se completa la reacción (controlado por TLC).

El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía en un sistema de HPLC.

Los rendimientos están entre 20% y 70%.

147
141**Ejemplo 25**

1-(2-Cloro-piridin-4-ilmetil)-5,5-dimetil-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-imidazolidina-2,4-diona

A partir de la 4-bromanilina de la etapa A se puede aislar 3-(4-bromo-fenil)-1-(2

cloro-piridin-4-ilmetil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona después de la etapa D

Se calientan 0.367 mmol de este compuesto junto con 0.404 mmol de morfolina

0.918 mmol de Cs₂CO₃ y 36.7 micromol de BINAP y 28 micromol de Pd(OAc)₂ en 5

ml de dioxano a 90 °C durante 6 horas. El disolvente se evapora al vacío y el residuo

se somete a cromatografía en un sistema de HPLC. Rendimiento: 18%

M+H⁺ medido = 415.16

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1.66

Ejemplo 26

3-(4-terc-Butil-fenil)-5,5-dimetil-1-(2-fenil-piridin-4-ilmetil)-imidazolidina-2,4-diona

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B, C, D y

F con ácido fenilborónico

M+H⁺ medido = 428.24

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1.62

Ejemplo 27

3-(4-terc-Butil-fenil)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-piridin-4-ilmetil]-5,5-dimetil-imidazolidina

2,4-diona

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B, C, D y F

con ácido 4-metoxifenilborónico

M+H⁺ medido = 458.24

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1.6

Ejemplo 28

3-{4-[3-(4-terc-Butil-fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]piridin-2-il}-N,N-
dimetil-benzamida

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B, C, D y

F con ácido N,N-dimetilbenzamida-3-borónico

M+H⁺ medido = 499.27

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1.52

243
142**Ejemplo 29**

4-{4-[3-(4-terc-Butil fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil] pindin-2-il}-N,N-dimetil benzamida

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B, C, D y F con ácido N,N-dimetilbenzamida-4 borónico

M+H⁺ medido = 499.27

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1.51

Ejemplo 30

3-(4-terc-Butil fenil)-5,5-dimetil-1-[2-(pindin-3-ilamino)-pindin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B, C, D y E con 3-aminopindina

M+H⁺ medido = 444.24

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1.69

Ejemplo 31

(1-Metil-pipendin-4-il)-amida del ácido 4-[3-(4-terc-butil-fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]-pindina-2-carboxílico

A partir de la terc-butilanilina de la etapa A se puede aislar 3-(4-terc-butil fenil)-1-(2-cloro-pindin-4-ilmetil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona después de la etapa D. Se calientan 0.389 mmol de este compuesto junto con 0.089 mmol de Pd(OAc)₂, 0.104 mmol de Xantphos, 1.025 mmol de Cs₂CO₃, 0.778 mmol de Mo(CO)₆, 2.334 mmol de DBU y 0.389 mmol de 4-amino-1-metilpipendina en 5 ml de tolueno a 80 °C durante 8 horas. El disolvente se retira al vacío y el residuo se somete a cromatografía en un sistema de HPLC.

Rendimiento 18%

M+H⁺ medido = 492.31

LC/MS Tiempo de retención [min] ≈ 1.6

Ejemplo 32

[2-(4-Metil piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 4-[3-(4-terc-butil fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]-pindina-2-carboxílico

Como se ha descrito para el ejemplo 31

M+H+ medido = 521 33

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 46

Ejemplo 33

(Pindin-2 ilmetil)-amida del ácido 4-[3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil 2 4-dioxo-imidazolidin 1 ilmetil]-pindina 2-carboxílico

Como se ha descrito para el ejemplo 31

M+H+ medido = 486 25

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 71

Ejemplo 34

(1 3-Dimetil-1H pirazol-4-ilmetil) amida del ácido 4 [3-(4-terc-butil fenil) 5 5-dimetil 2 4-dioxo-imidazolidin 1-ilmetil]-pindina 2-carboxílico

Como se ha descrito para el ejemplo 31

M+H+ medido = 503 28

LC/MS Tiempo de retención [min] = 2 01

Ejemplo 35

3-(4-terc-Butil-fenil) 1 (2-cloro-pindin-4 ilmetil)-5 5-dimetil-imidazolidina 2 4-diona

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B C y D

M+H+ medido = 386 17

LC/MS Tiempo de retención [min] = 2 44

Ejemplo 36

3-(4-[3-(4 terc-Butil fenil)-5 5-dimetil 2 4-dioxo-imidazolidin-1 ilmetil] pindin 2 il)-1 1 dimetil-urea

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B C D y E con N N-dimetilurea

M+H+ medido = 438 25

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 44

Ejemplo 37

3-(4-terc-Butil-fenil)-5 5-dimetil 1 [2 (pimidin-4-ilamino) pindin-4-ilmetil] imidazolidina 2 4-diona

115
144

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B C D y E con 4-aminopirimidina

M+H⁺ medido = 445 24

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 63

Ejemplo 38

3-(4-terc-Butil-fenil) 1 [2-(2 6-dimetoxi-piridin-3-ilamino) piridin-4-ilmetil] 5 5-dimetil-imidazolidina 2 4-diona

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B C D y E con 3-amino-2 6-dimetoxipirimidina

M+H⁺ medido = 504 26

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 89

Ejemplo 39

N-{4 [3-(4-terc-Butil fenil) 5 5-dimetil-2 4-dioxo-imidazolidin 1 ilmetil] piridin-2 il}-4-metoxi-benzamida

Se preparo a partir de 4 terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B C D y E con 4-metoxibenzamida

M+H⁺ medido = 501 25

LC/MS Tiempo de retención [min] = 2 09

Ejemplo 40

3-(4 terc-Butil-fenil)-5 5-dimetil 1 [2 (piridin-4 ilamino)-piridin-4-ilmetil] imidazolidina 2 4-diona

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B C D y E con 4-aminopiridina

M+H⁺ medido = 444 24

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 69

Ejemplo 41

3-(4-terc-Butil fenil) 1-[2-(2 5-dimetil 2H pirazol-3-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-5 5-dimetil-imidazolidina 2 4-diona

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B C D y E con 1 3-dimetil-5-aminopirazol

146
145

M+H+ medido = 461 27

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 71

Ejemplo 42

3-(4-terc-Butil-fenil)-5 5-dimetil-1-[2 (1-metil piperidin-4-ilamino)-pindin-4-ilmetil]
imidazolidina-2 4-diona

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B C D y
E con 4-amino-1-metilpiperidina

M+H+ medido = 463 31

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 39

Ejemplo 43

3-(4 terc-Butil fenil)-5 5-dimetil 1-[2-(pirazin-2 ilamino) pindin-4-ilmetil] imidazolidina
2 4-diona

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B C D y
E con 2-aminopirazina

M+H+ medido = 445 24

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 63

Ejemplo 44

3-(4 terc-Butil fenil) 1 [2 (4-metoxi-2 metil fenilamino)-pindin-4-ilmetil] 5 5-dimetil
imidazolidina 2 4-diona

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B C D y
E con 4-metoxi-2-metilfenilamina

M+H+ medido = 487 27

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 86

Ejemplo 45

3-(5-terc-butil isoxazol 3-il) 5 5-dimetil-1-[2-(pirazin-2-ilamino)-pindin-4 ilmetil]-
imidazolidina-2 4-diona

Se preparó a partir de 5-amino-3-terc-butilisoxazol en la etapa A y usando las eta
pas B C D y E con 2-aminopirazina

M+H+ medido = 436 21

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 28

147
146**Ejemplo 46**

3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-5,5-dimetil-1-[2-(píridin-4-ilamino)píridin-4-ilmetil]imidazolidina 2,4-diona

Se preparó a partir de 5-amino-3-terc-butilisoxazol en la etapa A y usando las etapas B, C, D y E con 4-aminopiridina

M+H⁺ medido = 435,22

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,34

Ejemplo 47

3-(4-terc-butil-fenil)-1-[2-(2,6-dimetil-pirimidin-4-ilamino)píridin-4-ilmetil]-5,5-dimetilimidazolidina 2,4-diona

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B, C, D y E con 4-amino-2,5-dimetil-pirimidina

M+H⁺ medido = 473,27

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,65

Ejemplo 48

3-(4-terc-butil-fenil)-1-[2-(4-metoxi-fenilamino)píridin-4-ilmetil]-5,5-dimetilimidazolidina 2,4-diona

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B, C, D y E con 4-metoxianilina

M+H⁺ medido = 473,28

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,83

Ejemplo 49

3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-5,5-dimetil-1-[2-(píridin-3-ilamino)píridin-4-ilmetil]imidazolidina 2,4-diona

Se preparó a partir de 5-amino-3-terc-butilisoxazol en la etapa A y usando las etapas B, C, D y E con 4-aminopiridina

M+H⁺ medido = 435,22

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,33

Ejemplo 50

148
147

N-{4-[3-(4-terc-Butil-fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil] pindin-2-il}-3-morfolin-4-il-benzamida

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B, C, D y E con 3-morfolin-4-il-benzamida

M+H⁺ medido = 558,3

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,71

Ejemplo 51

3-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-5,5-dimetil-1-[2-(pindin-3-ilamino) pindin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona

Se preparó a partir de 2-amino-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol en la etapa A y usando 3-aminopindina en las etapas B, C, D y E

M+H⁺ medido = 452,19

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,22

Ejemplo 52

3-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-(2-cloro-pindin-4-ilmetil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó a partir de 2-amino-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol en la etapa A y usando las etapas B, C y D

M+H⁺ medido = 394,11

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,59

Ejemplo 53

N-{4-[3-(4-terc-Butil-fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil] pindin-2-il}-metanosulfonamida

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B, C, D y E con metanosulfonamida

M+H⁺ medido = 445,19

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,94

Ejemplo 54

Éster etílico del ácido 3-{4-[3-(4-terc-butil-fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]-pindin-2-ilamino}-benzoico compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B C D y E con 3-aminoetilbenzoato

M+H⁺ medido = 515 27

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 65

Ejemplo 55

Éster metílico del ácido 3-{4-[3-(4-terc-butil fenil)-5 5-dimetil-2 4-dioxo-imidazolidin-1 ilmetil] pindin 2-il}-benzoico compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó a partir de 4 terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B C D y F con ácido 3-(metoxycarbonilfenil)borónico

M+H⁺ medido = 486 24

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 38

Ejemplo 56

Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[3-(4-terc-butil fenil)-5 5-dimetil-2 4-dioxo-imidazolidin-1 ilmetil]-pindin 2-ilamino}-benzoico compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó a partir de 4-terc-butilanilina en la etapa A y usando las etapas B C D y E con terc-butil-3-aminobenzoato

M+H⁺ medido = 542 3

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 79

Ejemplo 57

Ácido 3-{4-[3-(4-terc-butil fenil)-5 5-dimetil 2 4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil] pindin 2 ilamino}-benzoico compuesto con ácido trifluoroacético

Se disuelven 50 mg del ejemplo 56 en 5 ml de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente y se añade 1 ml de TFA La mezcla resultante se deja en agitación durante 2 horas después el disolvente se retra al vacío y se recoge el producto

M+H⁺ medido = 487 24

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 53

Ejemplo 58a

Éster etílico del ácido 2-metil 2-(4-nitro-fenil)-propiónico

150
149

A una solución de 1 g de éster etílico del ácido 2 metil-2 fenil propiónico en 10 ml de acetonitrilo se le añadieron 0.69 g de tetrafluoroborato de nitronio y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0 °C y de la adición de 0.2 g más de tetrafluoroborato de nitronio la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron de nuevo 0.2 g de tetrafluoroborato de nitronio y la solución resultante se agitó durante 16 horas más a temperatura ambiente. Después de la retrada del disolvente a presión reducida el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se evaporaron para producir un sólido blanco que se sometió directamente a la reacción posterior sin purificación adicional.

Rendimiento 760 mg

M+H⁺ medido = 238

¹H NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.20 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 4.08 (c, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.12 (t, 3H)

Ejemplo 58b

Éster etílico del ácido 2 (4-amino-fenil)-2 metil propiónico

Una mezcla de 760 mg de éster etílico del ácido 2-metil 2 (4-nitro-fenil) propiónico, 100 mg de paladio al 5% sobre carbono y 30 ml de metanol se agitó durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de un cartucho Chem elut y el compuesto se eluyó con más metanol. El filtrado que contenía el producto se evaporó para producir un sólido blanco.

Rendimiento 690 mg

M+H⁺ medido = 208

¹H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.95 (d, 2H), 6.50 (d, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.01 (c, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.10 (t, 3H)

Ejemplo 58c

Éster etílico del ácido 2-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)fenil] 2-metil-propiónico

A una solución de 188 mg de diimidazol 1-il metanona y 10 mg de imidazol en 5 ml de tetrahidrofurano se le añadió lentamente una solución de 200 mg de éster etílico del ácido 2 (4-amino-fenil) 2 metil propiónico en 1 ml de tetrahidrofurano a 0 °C.

15
150

Después de agitar a 0 C durante 30 minutos y 1 hora a temperatura ambiente se añadieron 175 mg de éster metílico del ácido 2-metil 2 [(quinolin-4-ilmetil)-amino]-propiónico y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente la solución se calentó durante 1 hora a 70 C. Después de enfriar a temperatura ambiente el disolvente de la mezcla se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna C18 de fase inversa elución con un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0.1%). Después de la combinación y liofilización de las fracciones que contenían el producto el residuo se repartió entre 5 ml de una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico y 5 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración el disolvente se retiró a presión reducida para producir un sólido blanco.

Rendimiento 19 mg

M+H+ medido = 460

¹H NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.87 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (s, 4H), 5.15 (s, 2H), 4.09 (c, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.43 (s, 6H), 1.13 (t, 3H).

Ejemplo 59

Ácido 2-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-fenil]-2-metil-propiónico

Se disolvieron 100 mg de éster etílico del ácido 2-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-fenil]-2-metil-propiónico en una mezcla de 1 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico en un vial de proceso. El vial se cerró herméticamente con una placa de teflón y se puso en un microondas. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a 140 C con calentamiento por microondas (Emrys Optimizer Personal Chemistry). Después de la retirada del disolvente a presión reducida el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna C18 de fase inversa elución con un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0.1%). La liofilización de las fracciones combinadas produjo un sólido blanco que se disolvió en una mezcla de 5 ml de acetonitrilo, 5 ml de agua y 0.2 ml de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. Después de la liofilización este procedimiento se repitió dos veces. El producto se obtuvo en forma de su sal.

152
151

hidrocloruro

Rendimiento 25.5 mg

M+H⁺ medido = 432

¹H NMR (500 MHz DMSO/TMS) δ = 12.70-12.40 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.46 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.47 (s, 6H)

Ejemplo 60

3-[4-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

A 0 °C se disolvieron 100 mg de hidrocloruro del ácido 2-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)fenil]-2-metilpropiónico en 4 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 0.089 ml de trietilamina y 24.2 mg de cloroforniato de metilo. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, el precipitado se retiró por filtración y se lavó con más tetrahidrofurano. Al filtrado se le añadieron 1 ml de metanol y 24.3 mg de borohidruro sódico y esta mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la neutralización con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y de la evaporación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0.1%). La liofilización de las fracciones combinadas produjo una espuma blanca que se disolvió en 5 ml de acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico. Después de secar sobre sulfato sódico, la capa orgánica se evaporó. El residuo se disolvió de nuevo en una mezcla de acetonitrilo/agua. Esta solución se liofilizó para producir un sólido blanco.

Rendimiento 22 mg

M+H⁺ medido = 418

¹H NMR (500 MHz DMSO/TMS) δ = 8.87 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 3.45 (d, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.25 (s, 6H)

Materiales de partida

Síntesis de 2-cloro-4-clorometilpindina

Se disuelven 10g de 2-cloro-4-metilpindina en 50 ml de CH₃CN y la mezcla se calienta a 85 C. Después se añade una mezcla de 32 g de N-clorosuccinimida y 1.6 g de AIBN durante un periodo de 5 minutos. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante dos horas. Después el disolvente se retira al vacío y el residuo se trata con 100 ml de CH₂Cl₂ y se lava 2 veces con agua. La fase orgánica se recoge, se seca sobre Na₂SO₄ y el residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se destila (80 C 100 mTorr). Rendimiento 79%.

Ejemplo 61 5-(3-Fluoro-2 hidroxibencil)-3-(4-isopropilfenil)-1-pindina-4-ilmetilimidazolidina 2,4-diona

Se trató 1 g (0.73 mmol) de resina Rapp Polymere Polystyrene AM RAM con 20 ml de piperidina al 10% en DMF durante 30 minutos para proporcionar la resina unida a amina libre. La resina después se lavó 6 veces con 10 ml de DMF antes del tratamiento con 0.434 g (1.46 mmol) de Fmoc-Gly-OH, 0.197 g (1.46 mmol) de HOBt y 0.228 ml (1.46 mmol) de DIC en 5 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La resina después se lavó 4 veces con 10 ml de DMF y se trató con piperidina al 10% en DMF. La resina se lavó 4 veces con 10 ml de DMF, 2 veces con 10 ml de DCM y 2 veces con 10 ml de metanol y se dejó secar al aire. La resina seca se lavó 3 veces con 10 ml de una mezcla 1:1 de ortoformiato de tetrametilo (TMOF) y THF seguido de tratamiento con 0.413 ml (4.38 mmol) de 4-pindina-carboxaldehído en 5 ml de una mezcla 1:1 de TMOF en THF y se agitó durante 15 horas. La resina se lavó 3 veces con 10 ml de una mezcla 1:1 de TMOF en THF y se trató con 20 ml de una solución preparada previamente que constaba de 100 ml de NaCNBH₃ 1.0 M en THF, 10 ml de metanol y 1 ml de ácido acético. La suspensión de reacción se agitó durante 6 horas hasta que cesó el desprendimiento de gas. La resina después se filtró y se lavó una vez con 10 ml de metanol, 3 veces con 10 ml de ácido acético al 30% en DMF, 1 vez con 10 ml de metanol, 3 veces con 10 ml de DCM, 1 vez con 10 ml de metanol, 3 veces con 10 ml de DCM y finalmente se sometió a un lavado final con metanol antes de dejar que se secara al aire. A la resina seca se le añadió una solución de 0.706 g (4.44 mmol) de 1-isocianato-4-isopropilbenceno en 5 ml de NMP y la mezcla se agitó durante 15 horas. La resina se filtró y se lavó 3 veces con 10 ml de DCM, 3 veces con 10 ml de DMF, 2 veces con 10 ml de DCM, 2 veces con 10 ml de metanol, 2 veces con 10 ml de DCM y 2 veces con 10 ml de metanol. La resina se secó al vacío antes del tratamiento con 6

ml de una mezcla 97:3 de TFA: H₂O y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La resina se retiró por filtración, se lavó con 5 ml más de mezcla de TFA:H₂O y los filtrados reunidos se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa y las fracciones deseadas se reunieron y se liofilizaron para producir 45 mg de 3-(4-isopropil fenil)-1 pindin-4-ilmetil imidazolona-2,4-diona (0.15 mmol, rendimiento del 20%). Este producto se disolvió en 4 ml de acetato de etilo y se lavó 3 veces con 1 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se retuvo y se secó sobre MgSO₄ antes de la evaporación a sequedad. El producto resultante se disolvió en 0.205 ml de NMP y se trató con 0.026 ml (0.03 mmol) de piperidina y 0.021 g (0.165 mmol) de 3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y se calentó a 70°C durante 2 horas. Se añadieron 0.5 ml de metanol seguido de 0.150 g de Pd al 10%/C y la mezcla de reacción se hidrógeno a presión atmosférica durante 15 horas. Se añadieron 5 ml más de metanol y 1 ml de H₂O y la solución se filtró a través de celite. La solución se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa. La liofilización de las fracciones deseadas dio 0.0183 g del compuesto deseado.

MS (ES+) m/e = 433

Ejemplo de referencia: 5-Benzo[b]tiofen-3-ilmetil-3-(1H-indazol-5-il)-1 pindin-4-ilmetil imidazolidina-2,4-diona

Se trató 1 g (0.73 mmol) de resina Rapp Polymer Polystyrene AM RAM con 20 ml de piperidina al 10% en DMF durante 30 minutos para retirar el grupo protector Fmoc, proporcionar la amina libre unida a resina. Después, la resina se lavó con 6 x 8 ml de DMF antes del tratamiento con una mezcla de acoplamiento de 0.388 g (0.88 mmol) de Fmoc-D-3-Benzotienilalanina, 0.458 g (0.88 mmol) de pyBOP y 0.305 ml (1.75 mmol) de DIEA y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después, la resina se lavó 4 veces con 8 ml de DMF y se trató con 10 ml de piperidina al 10% en DMF durante 30 minutos. La resina se lavó 4 veces con 8 ml de DMF, 2 veces con 10 ml de DCM, 2 veces con 10 ml de metanol y se dejó secar al aire. La resina seca se lavó 3 veces con 10 ml de una mezcla 1:1 de ortoformiato de tetrametilo (TMOF) y THF, seguido de tratamiento con 0.413 ml (4.38 mmol) de 4-pindina carboxaldehído en 5 ml de 1:1 de TMOF en THF y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La resina se lavó 3 veces con 8 ml de 1:1 de TMOF en THF y se trató con 20 ml de una solución preparada previamente hecha de 100 ml de

NaCNBH₃ 1 M en THF 10 ml de metanol y 1 ml de ácido acético La suspensión de la resina se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas Después la resina se lavó 1 vez con 10 ml de metanol 3 veces con 10 ml de ácido acético al 30% en DMF 1 vez con 10 ml de metanol 3 veces con 10 ml de DCM 1 vez con 10 ml de metanol 3 veces con 10 ml de DCM y un lavado final de una vez con 10 ml de metanol antes de dejar que la resina se seque al aire

En paralelo se disolvieron 0 591 g (4 44 mmol) de 1H Indazol-5-ilamina en 10 ml de DCM y la mezcla se trató con 0 775 ml de DIEA se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo antes del tratamiento con 4 ml de fosgeno al 20% en tolueno y se agitó durante 1 hora La solución resultante se evaporó a presión reducida para retirar los componentes volátiles Después el residuo se disolvió en 15 ml de DCM y 0 636 ml de DIEA y la mezcla se añadió a la resina funcionalizada seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas La resina terminada se lavó 1 vez con 10 ml de DCM 3 veces con 10 ml de DMF 2 veces con 10 ml de DCM 2 veces con 10 ml de metanol 2 veces con 10 ml de DCM y 2 veces con 10 ml de metanol La resina se secó al vacío antes del tratamiento con 6 ml de 95 5 de TFA H₂O y se agitó durante 24 horas La resina se retiró por filtración y se lavó con 5 ml más de una mezcla de TFA H₂O Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad al vacío El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa y el producto final se caracterizó por LC/MS La liofilización de las fracciones deseadas dio 0 022 g del compuesto deseado

MS (ES+) m/e = 453

Ejemplo 62 3-[4-(4 5-Dicloro-imidazol-1-il) fenil]-5-(2 hidrox-3-metil-bencil)-1 pindin 4-ilmetil imidazolidina 2 4-diona compuesto con ácido trifluoroacético

Este producto se obtuvo por un procedimiento similar al descrito bajo el título Ejemplo de referencia reemplazando Fmoc-D- de Fmoc-D-3-Benzotenenilalanina por Fmoc-Gly y 1H Indazol-5-ilamina por 3-[4-(4 5-dicloro-imidazol 1-il)-fenil]-1 pindin-4-ilmetil imidazolidina 2 4-diona El producto terminado de 3-[4-(4 5-dicloro-imidazol 1 il) fenil]-1-pindin-4-ilmetil-imidazolidina 2 4-diona se purificó por HPLC se caracterizó por LC/MS y se usó en la siguiente etapa sin tratamiento adicional

MS (ES+) m/e = 402

HPLC Tiempo de retención [min] = 3 03

150
155

A una solución de 0.1 g (0.25 mmol) de 3-[4-(4,5-dicloro-imidazol-1-il)fenil]-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona en 0.6 ml de NMP se le añadieron 0.049 ml de piperidina seguido de 0.041 g (0.3 mmol) de 2-hidroxi-3-metil-benzaldehído. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en 1 ml de metanol que contenía 0.05 g de paladio al 10%/carbón. La suspensión resultante se hidrogenó a presión atmosférica durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración y los filtrados se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0.1%). La liofilización de las fracciones deseadas produjo 0.018 g del compuesto deseado.

MS (ES+) m/e = 522

HPLC Tiempo de retención [min] = 5.13

Ejemplo 63 5-(2-Hidroxi-3-metil-bencil)-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Este producto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito bajo el Ejemplo 62 usando 0.11 g (0.312 mmol) de 3-(4-morfolin-4-il-fenil)-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona, 0.060 ml (0.614 mmol) de piperidina y 0.051 g (0.374 mmol) de 2-hidroxi-3-metil-benzaldehído. Rendimiento 0.011 g.

MS (ES+) m/e = 473

HPLC Tiempo de retención [min] = 4.11

Ejemplo 64 5-(3-Fluoro-2-hidroxi-bencil)-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Este producto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito bajo el Ejemplo 62 usando 0.011 g (0.031 mmol) de 3-(4-morfolin-4-il-fenil)-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona, 0.006 ml (0.061 mmol) de piperidina y 0.052 g (0.0374 mmol) de 3-fluoro-2-hidroxi-benzaldehído. Rendimiento 0.0005 g.

MS (ES+) m/e = 477

HPLC Tiempo de retención [min] = 3.87

EJEMPLO 65 COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

Se prepararon comprimidos correspondientes a la siguiente fórmula

157
156

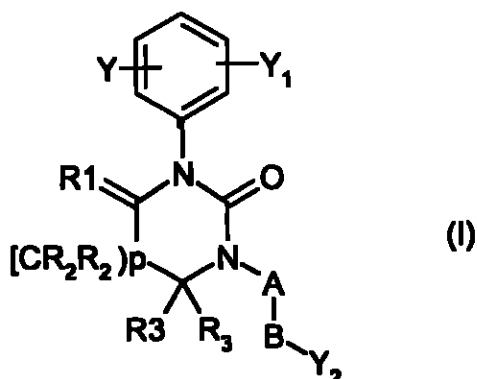
Producto del Ejemplo 2 0.2 g
Excipiente para un comprimido terminado que pesa 1 g
(detalles del excipiente lactosa talco almidón
estearato de magnesio)

EJEMPLO 66 COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

Se prepararon comprimidos correspondientes a la siguiente fórmula

Producto del Ejemplo 7 0.2 g
Excipiente para un comprimido terminado que pesa 1 g
(detalles del excipiente lactosa talco almidón
estearato de magnesio)

Composiciones Farmacéuticas Los ejemplos 65 y 66 anteriores ilustran la presente invención entendiéndose que pueden realizarse las mismas preparaciones con otros productos prefendos de fórmula (I) de la presente invención y formar parte de la presente invención

REIVINDICACIONES**1) Productos de fórmula (I)**

en la que R1 representa O o NH

p representa un numero entero de 0 a 2

Y e Y1 que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Y e Y1 se elige entre alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno cicloalquilo alcoxi heterocicloalquilalcoxi radicales carboxilo libre o esterificado e hidroxilo

cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor y radicales alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono

alquilamino opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno

dialquilamino opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alcoxi y donde los restos alquilo pueden formar opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 4 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N NR4 y S y opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi fenil alquilamino opcionalmente sustituido sobre el alquilo o fenilo anilmercapto o heteroanilmercapto opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi fenilo opcionalmente sustituido S(O)nNR5R6 SO2 NH(alk) SO2 alquilo y NH CO-alk estando el alquilo opcionalmente sustituido

y el otro de Y e Y1 se elige entre los mismos valores y además entre los siguientes

valores hidrógeno halógeno hidroxilo nitró CN SF₅ NR₅R₆ alquilo opcionalmente sustituido alqueno y alcoxi anillo y heteroanillo opcionalmente sustituidos O-alqueno O-alquino O-cicloalquilo S(O)_n-alquilo S(O)_n-alqueno S(O)_n alquino S(O)_n-cicloalquilo S(O)_nNR₅R₆ carboxilo libre salificado o esterificado y CONR₅R₆

p representa los números enteros 0 1 y 2

R₂ R₂ R₃ y R₃ que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno halógeno alquilo alqueno alquino cicloalquilo cicloalquilalquilo anillo y heteroanillo todos opcionalmente sustituidos o como alternativa dos de los restos R₂ R₂ R₃ y R₃ forman junto con el o los átomos de carbono a los que están unidos un radical carbocíclico o heterocíclico teniendo estos radicales de 3 a 10 miembros y conteniendo el radical heterocíclico uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y NR₄ estando opcionalmente sustituidos todos estos radicales

A representa un enlace sencillo un radical alqueno un radical alqueno alquino CO SO₂ O NH NH alquilo

B representa un radical heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O S N y NR₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Y₂

Y₂ representa hidrógeno halógeno hidroxilo ciano alquilo alcoxi cicloalquilo heterocicloalquilo anillo heteroanillo O-alqueno O-alquino -O-cicloalquilo S(O)_n-alquilo S(O)_n-alqueno S(O)_n-alquino S(O)_n-cicloalquilo COOR₁₃ OCOR₁₃ NR₅R₆ CONR₅R₆ S(O)_n NR₅R₆ -NR₁₀-CO R₁₃ NR₁₀ SO₂ R₁₃ NH SO₂ NR₅R₆ NR₁₀-CO NR₅R₆ NR₁₀-CS-NR₅R₆ y NR₁₀-COOR₁₃ estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo alqueno cicloalquilo alquilCO alquilSO₂ o anillo todos opcionalmente sustituidos

R₅ y R₆ que pueden ser iguales o diferentes are elegidos entre hidrógeno alquilo alqueno alquino cicloalquilo cicloalqueno heterocicloalquilo anillo y heteroanillo opcionalmente sustituidos o alternativamente R₅ y R₆ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y NR₄ opcionalmente sustituido siendo todos los radicales alquilo alqueno alquino y alcoxi anteriores lineales o ramificados y conteniendo hasta 6 átomos de carbono

conteniendo todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo anteriores hasta 7 átomos de carbono

todos los radicales anilo y heteroanilo anteriores contienen hasta 10 átomos de carbono

estando todos los radicales alquilo alqueno alquino y alcoxi anteriores radicales cicloalquilo heterocicloalquilo anilo o heteroanilo radicales carbocíclicos y heterocíclicos y además el anillo formado por R5 y R6 con el átomo al que están unidos opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno ciano hidroxilo alcoxi CF3 nitro anilo heteroanilo y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre halógeno alquilo OH o alcoxi $-C(=O)-OR9$ $C(=O)R8$ $NR11R12$ $C(=O)NR11R12$ $N(R10)-C(=O)R8$ $N(R10)C(=O)OR9$ $N(R10)C(=O)NR11R12$ $N(R10)S(O)n-R8$ $-S(O)n-R8$ $N(R10)S(O)n-NR11R12$ y $-S(O)nNR11R12$

estando además todos los radicales heterocicloalquilo anilo y heteroanilo anteriores opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo fenilalquilo y alquilenodioxo

estando además todos los radicales cíclicos anteriores y además el anillo formado por R5 y R6 junto con el átomo al que están unidos opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre oxo y tioxo

n representa un numero entero entre 0 y 2

R8 representa alquilo alqueno cicloalquilo cicloalquilalquilo heterocicloalquilo heterocicloalquil alquilo anilo anilalquilo heteroanilo y heteroanilalquilo estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF3 nitro fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

R9 representa los valores de R8 e hidrógeno

R10 representa hidrógeno o alquilo

R11 y R12 que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno alquilo cicloalquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF3 nitro fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

2) Productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1



dialquilamino opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alcoxi y donde

los restos alquilo pueden formar opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 4 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N NR4 y S y opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi fenil alquilamino opcionalmente sustituido sobre el alquilo o fenilo anilmercapto o heteroanilmercapto opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi y el otro de Y e Y1 se elige entre los mismos valores y además entre los siguientes valores hidrógeno halógeno hidroxilo nitró CN SF5 NR5R6 alquilo opcionalmente sustituido alquenilo y alcoxi anilo y heteroanilo opcionalmente sustituidos O-alquenilo O-alquinilo O-cicloalquilo S(O)n-alquilo S(O)n alquenilo S(O)n-alquinilo S(O)n-cicloalquilo S(O)nNR5R6 carboxilo libre salificado o esterificado y CONR5R6

p representa los números enteros 0 1 y 2

R2 R2 R3 y R3 que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno halógeno alquilo alquenilo alquinilo cicloalquilo cicloalquilalquilo anilo y heteroanilo que están opcionalmente sustituidos o alternativamente dos de los restos R2 R2 R3 y R3 forman junto con (los) átomo(s) de carbono al (a los) que están unidos un radical carbocíclico o heterocíclico siendo estos radicales de 3 a 10 miembros y conteniendo el radical heterocíclico uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y NR4 y estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos

A representa un enlace sencillo un radical alquilenilo un radical alquenilo alquinilo CO SO2 O NH NH-alquilo

B representa un radical heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O S N y NR4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Y2

Y2 representa hidrógeno halógeno hidroxilo ciano alquilo alcoxi cicloalquilo heterocicloalquilo anilo heteroanilo -O-alquenilo -O-alquinilo -O-cicloalquilo S(O)n-alquilo S(O)n-alquenilo -S(O)n-alquinilo S(O)n-cicloalquilo COOR13 OCOR13 NR5R6 CONR5R6 S(O)n-NR5R6 -NR10-CO-R13 NR10-SO2-R13 NH SO2 NR5R6 NR10-CO-NR5R6 NR10-CS-NR5R6 y NR10-COOR13 estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos

R4 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo alquenilo cicloalquilo alquilCO alquilSO₂ o anillo todos opcionalmente sustituidos

R5 y R6 que pueden ser iguales o diferentes are elegidos entre hidrógeno alquilo alquenilo alquinilo cicloalquilo cicloalquenilo heterocicloalquilo anillo y heteroanillo opcionalmente sustituidos o alternativamente R5 y R6 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y NR4 opcionalmente sustituido siendo todos los radicales alquilo alquenilo alquinilo y alcoxi anteriores lineales o ramificados y conteniendo hasta 6 átomos de carbono

conteniendo todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo anteriores hasta 7 átomos de carbono

todos los radicales anillo y heteroanillo anteriores contienen hasta 10 átomos de carbono

estando todos los radicales alquilo alquenilo alquinilo y alcoxi anteriores radicales cicloalquilo heterocicloalquilo anillo y heteroanillo radicales carbocíclicos y heterocíclicos y además el anillo formado por R5 y R6 junto con el átomo al que están unidos opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno clano hidroxilo alcoxi CF₃ nitró anillo heteroanillo -C(=O)-OR₉ C(=O)-R₈ NR₁₁R₁₂ C(=O)-NR₁₁R₁₂ N(R₁₀)-C(=O) R₈ N(R₁₀)-C(=O)-OR₉ N(R₁₀)-C(=O)-NR₁₁R₁₂ N(R₁₀) S(O)_n-R₈ S(O)_n R₈ N(R₁₀)-S(O)_n-NR₁₁R₁₂ y S(O)_n-NR₁₁R₁₂

estando además todos los radicales heterocicloalquilo anillo y heteroanillo anteriores opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo fenilalquilo alcoxi y alquilenodioxo

estando además todos los radicales cíclicos anteriores y además el anillo formado por R5 y R6 junto con el átomo al que están unidos opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre oxo y tioxo

n representa un número entero entre 0 y 2

R8 representa alquilo alquenilo cicloalquilo cicloalquilalquilo heterocicloalquilo heterocicloalquil-alquilo anillo anilalquilo heteroanillo y heteroanilalquilo estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales clano hidroxilo alcoxi alquilo CF₃ nitró fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

R9 representa los valores de R8 e hidrógeno

R10 representa hidrógeno o alquilo

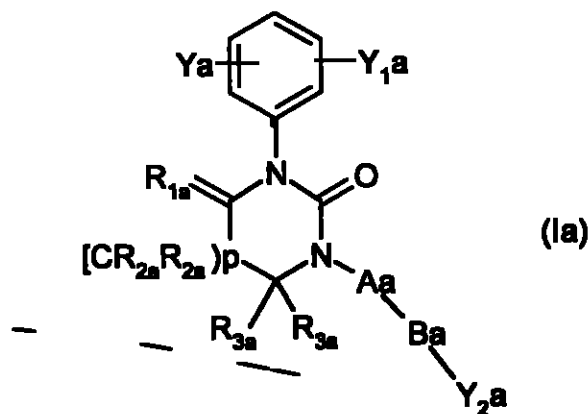
R11 y R12 que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno alquilo cicloalquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF₃ nitró fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

o como alternativa R11 y R12 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y NR14 y preferiblemente una amina cíclica opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF₃ nitró fenilo fenilalquilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

R13 que puede ser igual o diferente de R5 o R6 se elige entre los valores de R5 o R6

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

3) Productos de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones precedentes que corresponden a la fórmula (Ia)



en la que

R1a representa O o NH

p representa un número entero de 0 a 2

Ya e Y1a que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Ya e Y1a se elige entre

alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor y el radical hidroxilo cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor radicales alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono ciclopropilo alquilamino opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluor dialquilamino opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor y radicales alcoxi y donde los restos alquilo pueden formar opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 4 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N Naquilo y S y opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor y radicales alquilo y alcoxi fenilalquilamino opcionalmente sustituido sobre el alquilo o fenilo fenilmercapto o heteroanilmercapto de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi y el otro de Ya e Y1a se elige entre estos mismos valores y además entre los siguientes valores

hidrógeno halógeno hidroxilo nitro CN SF5 NR5aR6a alquilo opcionalmente sustituido alqueno y alcoxi O-alilo O-propinilo O-cicloalquilo CF3 fenilo opcionalmente sustituido y heteroanilo -S(O)n-alquilo S(O)n-alilo S(O)n propinilo SO2NR5aR6a S(O)n-cicloalquilo carboxilo libre salificado o esterificado CONR5aR6a

R2a R2a R3a R3a representan hidrógeno halógeno y alquilo entendiéndose que dos de los sustituyentes R2a R2a R3a R3a pueden formar junto con el(los) átomo(s) de carbono al(a los) que están unidos un radical cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos

Aa representa un enlace sencillo un radical alqueno CO SO2 O NH NH-alquilo Ba representa radicales pindilo pirimidinilo quinolilo azaindolilo quinazolilo tiazolilo imidazolilo pirazolilo furazanilo isoxazolilo morfolinilo pirrolidinilo furilo piperidilo tienilo cromenilo oxocromenilo indolilo pirrolilo punnilo benzoxazinilo benzimidazolilo indazolilo y benzofurilo estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de Y2a

Y2a representa hidrógeno halógeno hidroxilo alquilo alcoxi cicloalquilo heterocicloalquilo anilo heteroanilo O-alilo O-propinilo O-cicloalquilo S(O)n alquilo S(O)n alilo S(O)n-propinilo S(O)n-cicloalquilo COOR9a OCOR8a NR10a-CO-NR5aR6a NR5aR6a CONR5aR6a S(O)n R5aR6a NHCOR8a NH S(O)nR8a NH S(O)nCF3 NH-SO2 NR5aR6a estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos

R4a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo cicloalquilo o fenilo todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno hidroxilo alcoxi dialquilamino anilo y heteroanilo estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi

R5a y R6a que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno alquilo alqueno cicloalquilo cicloalqueno heterocicloalquilo anilo opcionalmente sustituido y heteroanilo o como alternativa R5a y R6a forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y NR4a opcionalmente sustituido

siendo todos los radicales alquilo alqueno alquino y alcoxi anteriores lineales o ramificados y conteniendo hasta 6 átomos de carbono

conteniendo todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo anteriores hasta 7 átomos de carbono

todos los radicales anilo y heteroanilo anteriores contienen hasta 10 átomos de carbono

estando todos los radicales alquilo alqueno alquino alcoxi cicloalquilo heterocicloalquilo anilo heteroanilo carbocíclicos y heterocíclicos anteriores opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno ciano hidroxilo alcoxi CF3 nitro anilo heteroanilo

C(=O)-OR9a -C(=O)-R8a NR11aR12a -C(=O)-NR11aR12a N(R10a)-C(=O) R8a N(R10a)-C(=O)-OR9a N(R10a)-C(=O)-NR11aR12a N(R10a)-S(O)n-R8a S(O)n-R8a N(R10a)-S(O)n NR11aR12a y S(O)n-NR11aR12a

estando además todos los radicales anilo y heteroanilo anteriores opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo fenilalquilo y alquilendioxo

n representa un numero entero de 0 a 2

R8a representa alquilo alquenilo cicloalquilo cicloalquilalquilo heterocicloalquilo heterocicloalquil-alquilo fenilo fenilalquilo heteroarilo y heteroarilalquilo estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales hidroxilo alcoxi alquilo CF₃ nitró fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

R9a representa los valores de R8 e hidrógeno

R10a representa hidrógeno o alquilo

R11a y R12a que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno alquilo cicloalquilo cicloalquilalquilo fenilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF₃ nitró fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

o como alternativa R11a y R12a forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico elegido entre pirrolidinilo piperidilo piperazinilo morfolinilo indolinilo pirindolinilo tetrahidroquinolilo tiazolidinilo y naftilido opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo fenilo y fenilalquilo

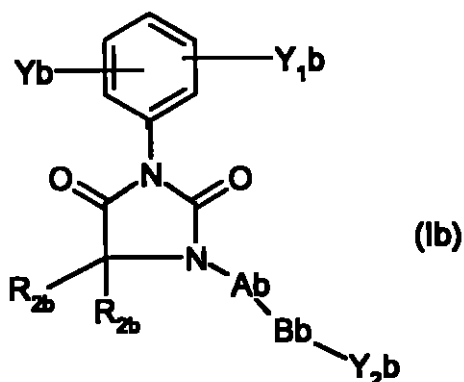
estando dichos productos de fórmula (Ia) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ia)

4) Productos de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes de tal forma que p representa el número entero 0 y los otros sustituyentes de dichos compuestos de fórmula (I) tienen los valores definidos en cualquiera de las reivindicaciones precedentes

5) Productos de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes de tal forma que p representa el número entero 1 y los otros sustituyentes de dichos compuestos de fórmula (I) tienen los valores definidos en cualquiera de las reivindicaciones precedentes

6) Productos de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes de tal forma que p representa el número entero 2 y los otros sustituyentes de dichos compuestos de fórmula (I) tienen los valores definidos en cualquiera de las reivindicaciones precedentes

7) Productos de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con las reivindicaciones precedentes que corresponden a la fórmula (Ib)



en la que Yb e Y1b que pueden ser iguales o diferentes son tales que

Y se elige entre

alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluor y OH

cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales metilo

alquilamino dialquilamino en donde los restos alquilo pueden formar opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N Naquilo y S y opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor y radicales alquilo

fenilalquilamino fenilmercapto o heteroanilmercapto de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo

y el otro de Yb e Y1b se elige entre los mismos valores y además entre hidrógeno halógeno hidroxilo oxo nitró NR5bR6b alquilo opcionalmente sustituido alcoxi S-alquilo y fenilo pirazolilo pindilo morfolino pirrolidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituidos carboxilo libre o esterificado

R2b y R2b representan hidrógeno y alquilo o dos sustituyentes R2b y R2b pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono o formar un radical azetidínilo pirrolidinilo o piperidinilo

Ab representa un enlace sencillo un radical alquilenos O NH NH-alquilo

Bb representa un radical heterocíclico elegido entre radicales 3-o 4-píndilo pínmidinilo 3-o 4-quinolilo azaíndolilo quinazolilo indazolilo tiazolilo imidazolilo pirazolilo furazanilo y isoxazolilo estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de Yb

Y2b representa hidrógeno halógeno hidroxilo alquilo alcoxi cicloalquilo heterocicloalquilo fenilo heteroanilo O-cicloalquilo S(O)n-alk S(O)n-cicloalquilo COOR⁹ OCOR⁸ NR^{10b}-CO-NR^{5b}R^{6b} NR^{5R} CONR^{5R} S(O)n-R^{5R} NHCOR⁸ y NH S(O)nR⁸ estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos

R4b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo cicloalquilo o fenilo

R5b y R6b que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno alquilo alquénilo cicloalquilo heterocicloalquilo fenilo opcionalmente sustituido y heteroanilo o como alternativa R5b y R6b forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y NR^{4b} opcionalmente sustituido

siendo todos los radicales alquilo alquénilo alquinilo y alcoxi antenores lineales o ramificados y conteniendo hasta 6 átomos de carbono

conteniendo todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo antenores hasta 7 átomos de carbono

todos los radicales anilo y heteroanilo antenores contienen hasta 10 átomos de carbono

estando todos los radicales antenores opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre halógeno ciano hidroxilo alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono CF₃ nitro fenilo carboxilo libre salificado esterificado con un radical alquilo o amidado con un radical NR^{11b}R^{12b} -C(=O)-R^{9b} NR^{11b}R^{12b} o -C(=O) NR^{11b}R^{12b}

R8b representa alquilo cicloalquilo cicloalquilalquilo y fenilo

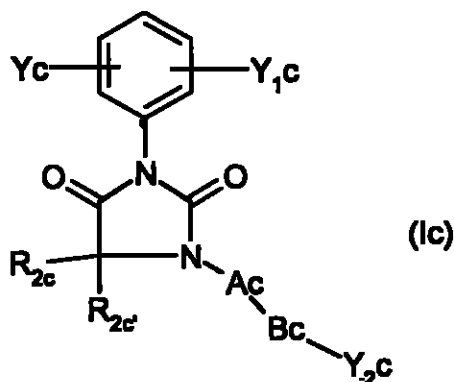
R9b que pueden ser igual o diferente de R8b representa hidrógeno y los valores de R8b

R11b y R12b que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno alquilo cicloalquilo y fenilo o como alternativa R11b y R12b forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidina pípendinilo morfolinilo o piperazinilo opcionalmente sustituido con un radical alquilo fenilo o fenilalquilo

estando dichos productos de fórmula (Ib) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos mi-

nerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (lb)

8) Productos de fórmula (I) (la) o (lb) de acuerdo con las reivindicaciones precedentes que corresponden a la fórmula (lc)



en la que

Yc e Y1c que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Yc e Y1c se elige entre alquilo especialmente tal como metilo etilo isopropilo terc-butilo sec-butilo 1,2-dimetilpropilo 1,1-dimetilpropilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluor y OH ciclopropilo o ciclobutilo especialmente tal como 1-metilciclopropilo 2-metilciclopropilo 2,2-dimetilciclopropilo ciclobutilo 2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo di(C2-C4-alquil)amino fenilalquilamino piperidilo tiomorfolin-4-ilo morfolin-4-ilo pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre átomos de fluor y radicales alquilo fenilmercapto opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno

y el otro de Yc e Y1c se elige entre hidrógeno halógeno hidroxilo (oxo) nitró NR5cR6c alquilo opcionalmente sustituido alcoxi S-alquilo y fenilo pirazolilo y pindilo opcionalmente sustituidos

R2 y R2c' representa un átomo de hidrógeno alquilo o forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros

Ac representa un enlace sencillo -O- o -CH2

Bc representa un radical heterocíclico elegido entre 3-o 4-piridilo pirimidinilo 3-o 4-quinolinilo azaindolinilo y quinazolinilo estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de Y2c,

Y2c representa hidrógeno halógeno alquilo cicloalquilo hidroxilo alcoxi NH2 NHalk N(alk)2 NH-fenilo- NH Heteroarilo NH-CO-R5c NH-CO-heteroarilo NH CO-NR5cR6c y fenilo donde todos los radicales alquilo alcoxi fenilo y heteroarilo

están opcionalmente sustituidos

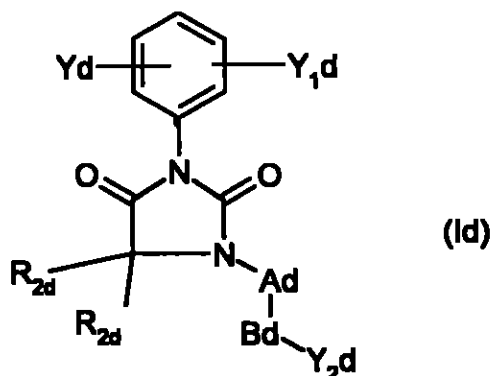
R5c y R6c que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno alquilo cicloalquilo y fenilo que están opcionalmente sustituidos o como alternativa R5c y R6c forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico elegido entre radicales pirrolidinilo piperidilo piperazinilo morfolinilo piperazinilo indolinilo pirindolinilo tetrahydroquinolina y azetidina

donde todos estos radicales están opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre alquilo alcoxi y fenilo

estando todos los radicales alquilo alcoxi y fenilo anteriores opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre halógeno OH alk Oalk OCF₃ S(O)_n CF₃ CF₃ NH₂ NHAik y N(alk)₂ entendiéndose que todos los radicales dialquilamino opcionalmente pueden formar un anillo de pirrolidina piperidina morfolina o piperazina opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo

estando dichos productos de fórmula (Ic) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ic)

9) Productos de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes que corresponden a la fórmula (Id)



en la que

Yd se elige entre los siguientes valores: alquilo especialmente tal como metilo etilo isopropilo terc-butilo sec-butilo 1,2-dimetilpropilo 1,1-dimetilpropilo opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de fluor y OH ciclopropilo o ciclobutilo tales como especialmente 1-metilciclopropilo 2-metilciclopropilo 2,2-dimetilciclopropilo ciclobutilo 2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo di(C₂-C₄-alquil)amino fenilalquilamino piperidilo tiomorfolin-4-ilo morfolin-4-ilo o pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituidos

872
171

con uno o más radicales elegidos entre átomos de flúor y radicales alquilo fenilmer capto opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno e Y1d se elige entre los siguientes valores hidrógeno halógeno OH oxo nitró NH₂ carboxilo libre o esterificado morfolino alquilo alcoxi S alquilo y fenilo opcionalmente sustituidos

en todos estos radicales los radicales alquilo y fenilo están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo alcoxi OCF₃ ciano amino alquilamino y dialquilamino y a su vez un radical fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi

R2d y R2d' que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno o alquilo o forman junto con el átomo que llevan un anillo ciclopropilo o ciclobutilo

Ad representa un enlace sencillo o CH₂

Bd representa un radical quinolilo o pindilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales Y2d elegidos entre halógeno -OH alk Oalk CO₂H CO₂alk NH₂ NHalk N(alk)₂ CF₃ -OCF₃ y fenilo NH fenilo- NH heteroanilo NH CO-fenilo NH CO-heteroanilo NH-CO-NH-alquilo NH-CO N-dialquilo NH CO-NH fenilo estando a su vez los radicales alquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo alcoxi y dialquilamino entendiéndose que todos los radicales dialquilamino pueden formar opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos o un grupo de la serie de N N-alquilo O y S

estando los productos de fórmula (Id) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Id)

10) Productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en los que —

Y e Y1 que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Y e Y1 se elige entre alquilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno alcoxi piperidinilalcoxi radicales carboxilo libre o esterificado e hidroxilo piperidinilo tiomorfolinilo imidazolidinilo morfolinilo pirrolidinilo SO₂ pirrolidinilo fenilo SO₂-alk SO₂ NH(alk) y NH CO-

173
172

alk estando los heterociclos el fenilo y el alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre átomos de flúor radicales ciano y radicales alquilo e Y1 se elige entre los siguientes valores hidrógeno halógeno nitró NH₂ y alquilo R₂ y R₂ que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con fenilo que a su vez está opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre halógeno alquilo e hidroxilo

A representa CH₂

B representa un radical quinolilo o pindilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre halógeno -OH alk -Oalk -CO₂H -CO₂alk NH₂ NHalk N(alk)₂ -CF₃ -OCF₃ y fenilo NH fenilo-

NH heteroanilo NH heterocicloalquilo NH-CO-fenilo NH CO-heteroanilo NH-CO N(alk)₂ NH CO-NH alquilo NH-CO-N-dialquilo NH-CO NH fenilo NH SO₂-alk CO NH-heteroanilo CO-NH-heterocicloalquilo CO-NH-alk CO-NH alk-heteroanilo CO-NH-alk-heterocicloalquilo NH SO₂-alk

estando a su vez los radicales alquilo heteroanilo heterocicloalquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno y alquilo y alcoxi CON(alk)₂ CO₂H CO₂alk COalk y morfolino

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

11) Productos de fórmula (I) como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que corresponden a la fórmula (Id) en la que

Y se elige entre los siguientes valores alquilo especialmente tal como metilo etilo isopropilo terc-butilo sec-butilo 1 2-dimetilpropilo y 1 1-dimetilpropilo opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor y OH di(C₂-C₄-alquil)amino fenilalquilamino piperid-1-ilo tomorfolin-4-ilo morfolin-4-ilo pirrolidin-1-ilo e Y1 se elige entre los siguientes valores hidrógeno halógeno nitró NH₂ y alquilo

R₂ y R₂ que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno o alquilo

A representa CH₂

B representa un radical quinolilo o pindilo

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

mula (I)

12) Productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que son los mostrados a continuación

-3-(4-terc-butil-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

-3-(4-isopropil-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

-trifluoroacetato de 3-(4-dietilamino-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

trifluoroacetato de 3-(4-sec-butil fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

trifluoroacetato de 5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona

trifluoroacetato de 5,5-dimetil-3-(4-piridin-1-il-fenil)-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

trifluoroacetato de 3-(4-isopropil-3-metil fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

trifluoroacetato de 3-[4-(etil-isopropil-amino)-fenil]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

trifluoroacetato de 5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-3-[4-(tofen-2-il-sulfanil) fenil]-imidazolidina-2,4-diona

trifluoroacetato de 3-[4-(4-fluoro-fenilsulfanil) fenil]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

3-(4-isopropil-3-nitro-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

3-(3-Amino-4-isopropil-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas, enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

13) Productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que son los mostrados a continuación

-3-(4-terc-butil-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

3-(4-isopropil-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

trifluoroacetato de 3-(4-dietilamino-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

-trifluoroacetato de 3-(4-sec-butil fenil) 5 5-dimetil 1-pindin-4-ilmetil-imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 5 5-dimetil 1 pindin-4-ilmetil-3-[4-(2 2 2 trifluoro-1-hidroxi-1 trifluorometil-etil)-fenil]-imidazolidina 2 4-diona

-trifluoroacetato de 5 5-dimetil-3-(4-piperidin 1 il fenil) 1 pindin-4-ilmetil-imidazolidina 2 4-diona

-trifluoroacetato de 3-(4-isopropil-3-metil fenil) 5 5-dimetil 1-pindin-4-ilmetil-imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 3-[4-(etil-isopropil-amino)-fenil] 5 5-dimetil 1 pindin-4-ilmetil-imidazolidina-2 4-diona

trifluoroacetato de 5 5-dimetil 1-pindin-4-ilmetil 3-[4-(tofen 2 il sulfanil)-fenil] imidazolidina 2 4-diona

trifluoroacetato de 3-[4-(4-fluoro-fenilsulfanil) fenil] 5 5-dimetil 1-pindin-4 ilmetil-imidazolidina 2 4-diona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

14) Como productos medicinales los productos de la fórmula (I) como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y también sus profármacos estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y también las sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

15) Como productos medicinales los productos de fórmula (Ia) (Ib) (Ic) o (Id) como se han definido en las reivindicaciones precedentes y también sus profármacos estando dichos productos de fórmula (Ia) (Ib) (Ic) o (Id) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y también las sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ia) (Ib) (Ic) o (Id)

16) Como productos medicinales los productos como se han definido en la reivindicación 12 ó 13 y también sus profármacos y también las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos productos con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas

180
175

17) Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos medicinales como se han definido en las reivindicaciones 14 a 16

18) Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 17 caracterizadas porque se usan como productos medicinales en particular para la quimioterapia del cáncer

19) Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 18 que también contienen principios activos de otros productos medicinales de quimioterapia para combatir el cáncer

20) Uso de productos de fórmula (I) como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones o de sales farmacéuticamente aceptables de los productos de fórmula (I) para la preparación de productos medicinales para inhibir la actividad de proteína quinasas y especialmente de una proteína tirosina quinasa

21) Uso de productos de fórmula (I) como se han definido en la reivindicación precedente o de sales farmacéuticamente aceptables de los productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa es una proteína tirosina quinasa

22) Uso de productos de fórmula (I) como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o de sales farmacéuticamente aceptables de los productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa se elige entre el siguiente grupo IGF1 Raf EGF PDGF VEGF Tie2 KDR Flt1-3 FAK Src Abl cKit cdk1-9 Aurora1 2 cdc7 Akt Pdk S6K Jnk IR FLK 1 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 FGFR5 PLK Pyk2 CDK7 CDK2 y EGFR

23) Uso de productos de fórmula (I) como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones o de sales farmacéuticamente aceptables de los productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa se elige entre el siguiente grupo IGF1 cdc7 Aurora1 2 Src Jnk FAK, KDR IR Tie2 CDK7 CDK2 y EGFR

24) Uso de productos de fórmula (I) como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones o de sales farmacéuticamente aceptables de los productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa es IGF1R

25) Uso de productos de fórmula (I) como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa es FAK o AKT

26) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones o de sales farmacéuticamente aceptables de los productos de fórmula (I)

181
176

mula (I) donde la proteína quinasa está en un cultivo celular

27) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones o de sales farmacéuticamente aceptables de los productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa está en un mamífero

28) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones o de sales farmacéuticamente aceptables de los productos de fórmula (I) para la preparación de un producto medicinal para prevenir o tratar una enfermedad caracterizada por la desregulación de la actividad de una proteína quinasa

29) Uso de productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación precedente donde la enfermedad a prevenir o tratar está en un mamífero

30) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones o de sales farmacéuticamente aceptables de los productos de fórmula (I) para la preparación de un producto medicinal para prevenir o tratar una enfermedad perteneciente al siguiente grupo trastornos de proliferación de vasos sanguíneos trastornos fibróticos trastornos de la proliferación de células mesangiales acromegalia trastornos metabólicos alergias asma enfermedad de Crohn trombosis enfermedades del sistema nervioso retinopatía psonasis artritis reumatoide diabetes degeneración muscular envejecimiento degeneración macular asociada con la edad enfermedades oncológicas y cáncer

31) Uso de productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un producto medicinal para tratar enfermedades oncológicas

32) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un producto medicinal para tratar el cáncer

33) Uso de productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación precedente donde la enfermedad a tratar es un cáncer de tumores sólidos

34) Uso de productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación precedente donde la enfermedad a tratar es un cáncer que es resistente a agentes citotóxicos

35) Uso de productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un producto medicinal para tratar cánceres entre los

182
177

que se encuentran el cáncer de mama cáncer de estómago cáncer de colon cáncer de pulmón cáncer de ovarios cáncer de útero cáncer de cerebro cáncer de riñón cáncer de la laringe cáncer del sistema linfático cáncer de tiroides cáncer del tracto urogenital cáncer del tracto genital incluyendo la vesícula seminal y próstata cáncer de huesos cáncer de páncreas y melanomas

36) Uso de productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación precedente donde la enfermedad a tratar es un cáncer de mama cáncer de colon o cáncer de pulmón

37) Uso de productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un producto medicinal para la quimioterapia del cáncer

38) Uso de productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un productos medicinales para la quimioterapia del cáncer usados solos o en combinación

39) Uso de productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de productos medicinales para uso solos o en combinación con quimioterapia o radioterapia o como alternativa en combinación con otros agentes terapéuticos

40) Uso de productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación precedente donde los agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales usados comúnmente

41) Productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones como inhibidores de proteína quinasas estando dichos productos de fórmula (I) en cualquier forma racémica enantiomérica o diastereoisomérica posible y también las sales de adición de dichos productos de fórmula (I) con ácidos minerales y orgánicos farmacéuticamente aceptables o con bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables y también sus profármacos

42) Productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones como inhibidores de IGF1R

43) Productos de fórmula (Id) como se define en las reivindicaciones como inhibidores de IGF1R

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/06 C07D409/14 A61K31/4178 A61K31/513 A61K31/551

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

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 CHEM ABS Data WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DYER ELIZABETH ET AL Preparation of poly(hydrouracils) and poly(iminoimidazolidinones) JOURNAL OF POLYMER SCIENCE POLYMER CHEMISTRY EDITION 7(3) 833-49 CODEN JPLCAT ISSN 0449-296X 1969 XP002311320 page 836 example III	1-11
X	WO 2004/022572 A (FOLEY FIONA MULDOON CRAIG (AU) MEUTERMANS WIM (AU) SCHAFER KARL (A) 18 March 2004 (2004-03-18) page 1 paragraph 1 claim 1	1-43
P X	WO 2004/070050 A (AVENTIS PHARMA SA) 19 August 2004 (2004-08-19) the whole document	1-43

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E⁺ earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- C⁺ document relating 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

10 November 2005

Date of mailing of the international search report

22/11/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Fanni S

000 12454 - 04 - 04 - 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/008722

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004022572	A	18-03-2004	CN 1678619 A	05-10-2005
			EP 1546167 A1	29-06-2005
			US 2005209176 A1	22-09-2005
WO 2004070050	A	19-08-2004	AU 2004209319 A1	19-08-2004
			CA 2513631 A1	19-08-2004
			FR 2850652 A1	06-08-2004

		FORMATO DE DIGITALIZACION RELACION DE ANEXOS		 Royu Tech	U.S.A
Expediente No		07007762		No de Folia	
Item		No de unidades			
1	CD				
2	DVD				
3	REVISTA				
4	LIBRO				
5	PERIODICO				
6	DISQUETES				
7	SOBRE DE MANILA				
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA				
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO				
10	OTROS				
Observaciones Arte final					

186
180

SUPER M ENDENC A DE INDUSTRIA Y COMERC O

NI 8001 6089-2

Rad 0-00762 0000-0000
de 2007-01-26 17:26:20 Dep 2020 NUCLEONARI ES
Tra 1 A-EN-EY
6 78 FASENACIONA
A-1 1 PRESENTACION

RE IBO OF C AL DE LAJA : 0 4 56
FECHA ENERO 1 DE 200

***** G N S G M A I O N *****

DEPOS TANTE	IPD PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Jr PAGO
EL ER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 001 0-6	577.334	1 / 0 / 007	3, 77,000 00

***** G N E P T O *****

AMT RENTIS ICO	CONCEPTO	TO AL CONCEPTO
5000 -01-0 SOL C TUBES	TRANSITES DE SOL DE PA EN E DE IN	482 000 00
	TOTAL	\$ 482,000 00

SOM CUATROC ENOS OCHEN A Y DOS M L PESOS

RESPONSABLE

REC BO DE CAJA APL CADO A EXPEDIENTE No

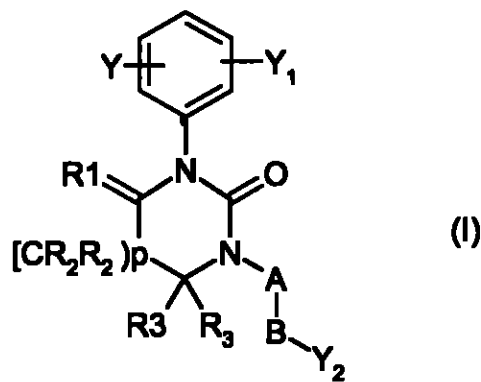
COLO 12457 841 014 2

184
181

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCTd3	
(21) N de solicitud 077762		(51) Int Cl C07D 401/06	
22) Fecha de solicitud 26/01/2007		(71) Solicitante(s) AVENTIS PHARMA S.A.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 04291903 5	(32) Fecha 07/07/2004	(33) País EP
		(72) Inventor(es) HARTMUT STROBEL Y OTROS	
		(74) Apoderado EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional 27/02/2007		(87) Publicación Internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha 02/02/2008	
Fecha de presentación de la solicitud 25/07/2005		N publicación WO 2006/010643 A1	
No de solicitud PCT/EP2005/008722			
(54) Título DERIVADOS DE UREA CICLICOS SUSTITUIDOS, SU PREPARACIÓN Y SU USO FARMACÉUTICO COMO INHIBIDORES DE QUINASA			

REIVINDICACIONES

1) Productos de fórmula (I)



en la que R1 representa O o NH
p representa un número entero de 0 a 2
Y e Y1 que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Y e Y1 se elige entre alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno cicloalquilo alcoxi heterocicloalquilalcoxi radicales carboxilo libre o esterificado e hidroxilo cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de flúor y radicales alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono alquilamino opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno dialquilamino opcionalmente sustituido con uno o más

radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alcoxi y donde los restos alquilo pueden formar opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 4 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N NR4 y S y opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi fenilalquilamino opcionalmente sustituido sobre el alquilo o fenilo arilmercapto o heteroarilmercapto opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi fenilo opcionalmente sustituido S(O)nNR5R6 SO2 NH(alk) SO2-alquilo y NH-CO-alk estando el alquilo opcionalmente sustituido y el otro de Y e Y1 se elige entre los mismos valores y además entre los siguientes valores hidrógeno halógeno hidroxilo nitró CN SF5 NR5R6 alquilo opcionalmente sustituido alqueno y alcoxi arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos O-alqueno O-alquino O-cicloalquilo S(O)n-alquilo S(O)n-alqueno S(O)n-alquino S(O)n-cicloalquilo S(O)nNR5R6 carboxilo libre salificado o esterificado y CONR5R6 p representa los números enteros 0 1 y 2

182

Rad 07 007762 -00000 GOCO
de 2007-01 28 17:48 10 Dep 2020 NUECREACIONES
ra 11 PATENTE
e 3 INVENCIÓN
A 4 1 PRESENTACIÓN
Folios 188
10
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA [X]

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 26 ENE 2007

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

183

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA S A

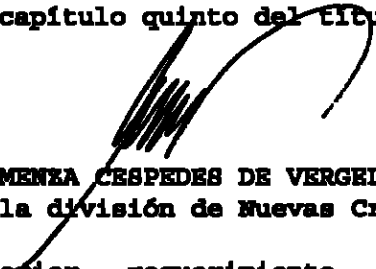
REFERENCIA	Radicación No	7 7762
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/0087232
	Fecha inicio fase nacional	27/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No	2581

Como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio se le comunica que

1 La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26 k) Decisión 486

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486 se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto del Título primero de la Circular Única No 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 FEB. 2007 lerazo