



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD**

**PATENTE DE INVENCION**

21 **EXPEDIENTE No**

**07.7764**

54 **TÍTULO**

**DERIVADOS DE UREA CICLICOS SUSTITUIDOS, SU**

**PREPARACION Y SU USO FARMACEUTICO COMO INHIBIDORES**

**DE QUINASA**

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71 **SOLICITANTE**

**AVENTIS PHARMA S.A**

**DOMICILIO**

**92160 ANTONY, FRANCIA**

74 **APODERADO**

**EMILIO FERRERO**

**C C. 438.019 de Usaquén**

22 **BOGOTÁ, D C ,**



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

OFICINA DE PATENTES DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Pag 07 00778-00000 0000  
Rec 2006-01 26 17:20:58 Del 2020 NUEBOACRUCES  
T 2 11 PATENTEYII  
e 378 NASENACIONAL  
A 1411 PRESENTACION Folios 102

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

|                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 SOLICITUD DE                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Capítulo I <input type="checkbox"/> Capítulo II                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                 |
| 2 LICITANTE (71)                                                                                                                                                   | Nombre AVENTIS PHARMA S.A. sociedad constituida y existente bajo las leyes Francia<br>Dirección 20 Avenue Raymond Aron F-92160 Antony Francia<br>Domicilio F-92160 Antony Francia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | IDENTIFICACIÓN<br>C C <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C E <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Cual _____<br>Numero _____                         |
| 3 REPRESENTANTE APODERADO                                                                                                                                          | Nombre EMILIO FERRERO<br>Dirección Carrera 4ª No 72-35<br>Teléfono 347 36 11<br>Fax 211 86 50<br>E-mail <a href="mailto:clientes@camvp.com">clientes@camvp.com</a><br>Domicilio Bogotá Colombia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | IDENTIFICACIÓN<br>C C <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C E <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Cual _____<br>Numero 438 019 T P 31 929 |
| 4 INVENTOR (ES) (72)                                                                                                                                               | 1 Hartmut STROBEL<br>Erlenweg 22<br>65835 Liederbach<br>República Federal de Alemania<br>2 Sven RUF,<br>Parkstrasse 9<br>65439 Flörsheim<br>República Federal de Alemania<br>3 Dominique LESUISSE<br>11 Rue des Fédérés<br>F 93100 Montreuil<br>Francia<br>4. Conception NEMECEK<br>65 Rue Maurepas<br>F 94320 Thiais<br>Francia<br>5 Stefan GUESSREGEN<br>An der Laach 12<br>65205 Wiesbaden<br>República Federal de Alemania<br>6 Anne LEBRUN,<br>38 Rue du Borrégo<br>F 75020 Paris<br>Francia<br>7 Kurt RITTER<br>Gutzkowstrasse 2<br>60594 Frankfurt Am Main<br>República Federal de Alemania<br>8 Jean-Luc MALLERON,<br>2 Allé Renoir<br>F-91460 Marcoussis<br>Francia |                                                                                                                                                                                                 |
| 5 PCT (86)<br>Solicitud Internacional No PCT/EP2005/008721 Fecha 25 de Julio de 2005<br>Publicación Internacional No WO 2006/010642 A1 Fecha 02 de Febrero de 2006 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                 |
| 6 Título (54)<br>DERIVADOS DE UREA CICLICOS SUSTITUIDOS CON HETEROCICLO, SU PREPARACIÓN Y SU USO FARMACEUTICO COMO INHIBIDORES DE QUINASA                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                 |
| 7 Clasificación Internacional (51) C07D 417/14                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                 |

2

|              |                                                                    |                            |                            |                                 |
|--------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| <div>8</div> | <b>Prioridad</b>                                                   | <b>(33) País de Origen</b> | <b>(32) Fecha</b>          | <b>(31) Número de Solicitud</b> |
|              | SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | <u>EP</u>                  | <u>27 de Julio de 2004</u> | <u>04291905 0</u>               |

9

Comprobante de pago No

Fecha

10

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482 000 oo

☐

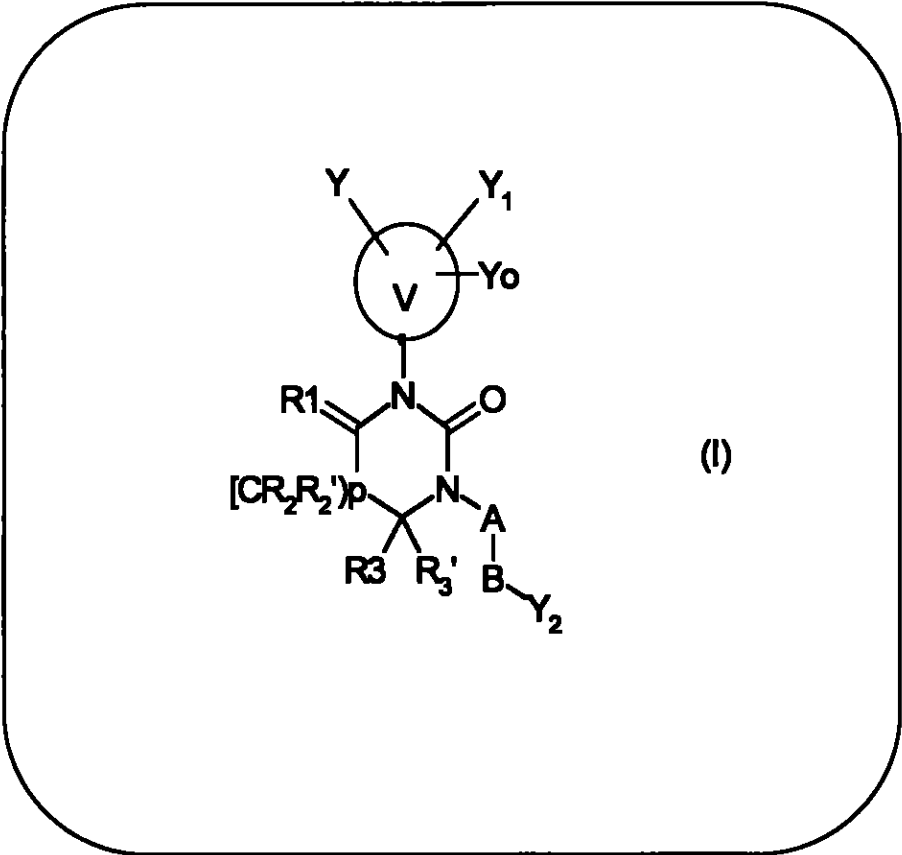
Comprobante de pago por reivindicación de prioridad

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica☒☐☐☒☒☐☐☐☐☐☒☐☒

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

OCB

**DOCUMENTOS ANEXOS**

- 1 ☒ **Publicación Internacional WO 2006/010642 A1**  
Páginas en el idioma original 55  
Páginas en español 80  
Reivindicaciones Número (s) 43  
Figuras Numero (s)
- 2 ☒ **Forma PCT//SA/210 Informe Internacional de Búsqueda**
- 3 ☒ **Extracto de publicación**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN FASE  
INTERNACIONAL**

# CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª 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

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

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

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

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción especialmente ante las del orden administrativo contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales el registro de marcas de fábrica, colectivas defensivas de servicio lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas 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 la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan Y para que en todos los asuntos arriba determinados puedan sustituir este mandato, transigir conciliar admitir los hechos del proceso desistirse cancelar recibir renunciar y ratificar los actos de agentes oficiales.

Je soussigné M. **Henri POMMERY**  
Notaire à Paris  
Certifie matériellement  
la signature de  
**Vladimir Magali LE PENNEC**

Signé le/Dado y firmado hoy **31 octobre 2000**

à/en **Antony**

Apposée sur le présent document

**AVENTIS PHARMA S.A.**  
Firma

Signature

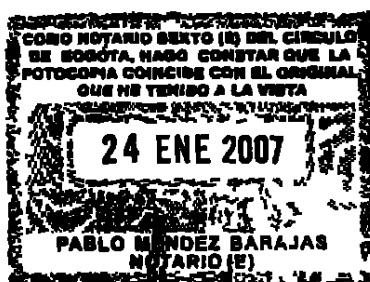
© **CAVELIER ABOGADOS**  
W/PODERE-6 (MINUTA N° 1211320)

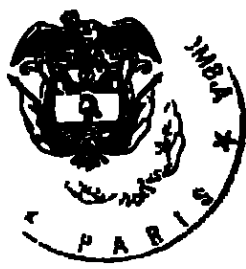
**Magali LE PENNEC**

par cet instrument désigne à **GERMAN CAVELIER** tpa. 832, **CONZALO PERDOMO** tpa. 831 **EMILIO FERRERO** tpa. 31929 et **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555 domiciliés à Bogotá, Colombie Carrera 4ª N° 72-35 conformément au paragraphe 1 de l'Article 543 du Code de Commerce le premier comme principal et les autres comme suppléants, dans leur ordre comme mes (nos) représentants dans toutes les affaires concernant la propriété industrielle ayant la faculté de recevoir les notifications et de nommer des mandataires judiciaires ou extrajudiciaires. Le premier représentant suppléant remplacera le principal en cas d'absence ou d'empêchement temporaire ou définitif de celui-ci. La même règle sera appliquée quand il faudra que le deuxième représentant suppléant remplace le premier ou le troisième au deuxième. Dans ces cas, le représentant principal ou le premier ou le deuxième suppléant dans leur cas, ou les deux, déclareront leur intention de ne pas exercer la représentation moyennant déclaration par devant Notaire Public en Colombie, ou par devant Notaire ou tout autre Fonctionnaire Public ou Consul de la Colombie à l'étranger et s'il s'agissait d'empêchement avec le certificat respectif. Si un des nommés venait à manquer définitivement, le suivant prendra sa place. Quand l'absence ou l'empêchement du représentant principal, ou de son premier ou second suppléant dans leur cas, aura cessé, ils pourront exercer leur représentation dans leur ordre l'un ou les autres, suivant le cas, l'assumant par le seul fait de l'exercer cessant à ce moment-là l'exercice de la représentation par le premier deuxième ou troisième suppléant dans leur cas.

Par ailleurs je (nous) octroi (octroyons) pouvoir aux avocats ci-avant mentionnés pour obtenir la protection de ma (notre) propriété industrielle et contre la concurrence déloyale à cet effet, autorisons les dits fondés de pouvoir à me (nous) représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans juridiction, particulièrement devant celles de l'ordre administratif contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que devant les Tribunaux d'Arbitrage pour tout ce qui concerne les affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention, modèles d'utilité dessins industriels, le dépôt de marques de fabrique collectives, defensives de service, slogans, noms commerciaux enseignes, et dénominations d'origine leur renouvellement transfert, changement de nom ou domicile radiation volontaire et l'empêchement des contrefaçons, b) les actions de concurrence déloyale, protection du consommateur opposition, annulation, contestation, licences, la tutelle protection des secrets industriels et les procès civils, pénaux administratifs ou contencieux-administratifs ayant trait à ces droits, actions et procès, par moi (nous) ou contre moi (nous), et c) afin que pour toutes les situations mentionnées ci-dessus ils puissent suppléer et pouvoir transiger concilier admettre les faits du procès renoncer à l'acte des agents officiels ou personnes sans pouvoir exercer ceux-ci.

**Aventis Pharma S A**  
Fondé de Pouvoir





**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,**

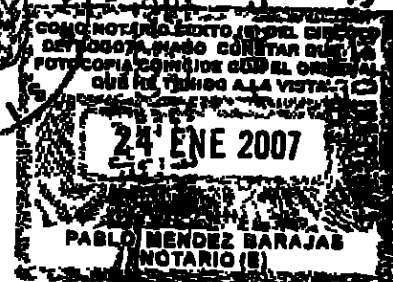
**Que la compañía AVENTIS PHARMA S.A es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas,**

**Que la señora Magali LE PENNEC quien en su calidad de Apoderada de la citada 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**





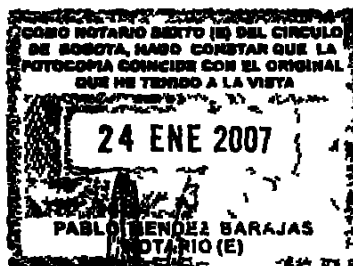
**Pagado Impuesto de Timbre por valor de US\$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)**  
**Pagados Derechos Consulares por valor de US\$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)**  
**Total US\$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)**

CL 1237-ECI CR1-7

Instrucción Oficial No. 264/00  
JEAN JACQUES H. TURPIN  
Traductor e Intérprete Oficial  
FRANCOIS ESPAROL  
Res. Mupencia No. 2680/97

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
2000 DEC 22 A 18 20  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES  
608553  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS



7

**TRADUCCIÓN OFICIAL No 264/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 14 DE DICIEMBRE DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN C E 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.**

---

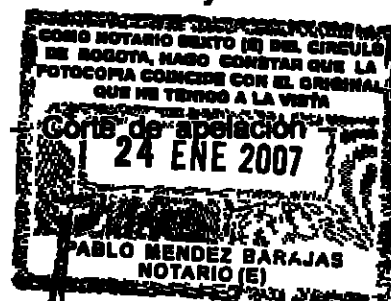
**Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder confendo en francés y en español por AVENTIS PHARMA S.A. domiciliada en Antony Francia y otorgado a los Doctores Germán Cavelier TPA 832 Gonzalo Perdomo TPA 831 Emilio Ferrero TPA 31929 y Luz Clemencia de Paez, TPA 23555 todos domiciliados en Bogotá Colombia Carrera 4 No 72-35**

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

**Sello AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada**

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

**Sello seco Hervé Pommery – Notario asociado en Paris – República Francesa**



**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**

**Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 29 de noviembre del año 2000 bajo el No 018302 - República Francesa 010**

**Traducción Oficial No. 264/00  
JEAN JACQUES H. TURPIN  
Traductor e Interpreté Oficial  
FRANCOIS ESPAROL  
Res. Ministerial No. 2680/91**

8

**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 Extenor 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 00) 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

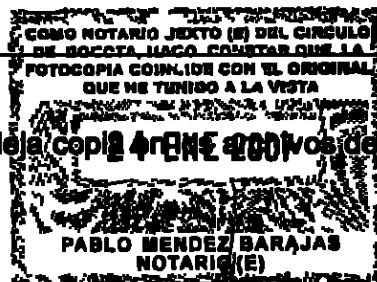
Es traducción fiel y completa de la cual se da copia en 4 ejemplares de esta oficina para confrontación y a la cual me remito

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



JACQUES H. TURPIN  
Traductor e Interpreté Oficial  
FRANCOIS ESPANOL  
Santafé de Bogotá No. 2680/91

264/00

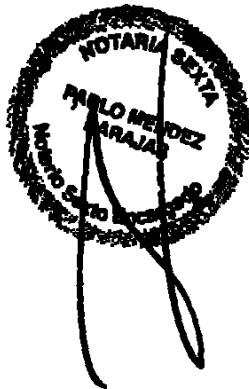
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR \_\_\_\_\_

Jean Jacques H. Turpin

IDENTIFICADOS CON C C No.(s) \_\_\_\_\_

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 15 DIC. 2000



NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL NOTARIO

2000 DIC 18 15  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

Jean Jacques H. Turpin  
4954153  
COYA FIRMA PARECE EN EL  
DOCUMENTO DE SANTAFE  
LAS FUNDACIONES LEGALES

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

24 ENE 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS  
NOTARIO (S)

**CAVELIER**  
**ABOGADOS**

WEB SITE [www.cavelier-abogados.com](http://www.cavelier-abogados.com)  
E MAIL [caveller@colomsat.net.co](mailto:caveller@colomsat.net.co)

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No 72 35  
BOGOTA 8 COLOMBIA

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

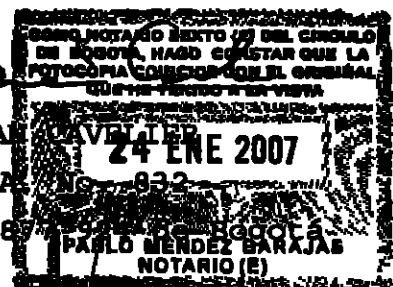
Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No 31 929, con todas las facultades que me fueron 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  
T P A No 832

C C No 2 87



Acepto

EMILIO FERRERO

T P A N 31 929

C C No 438 019 de Usaquén

2e-780-2

NIT 860.041 367 3

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ  
RECIBO Y PRESENTACIÓN PERSONAL

Señalé de Bogotá D.C. 09 NOV 2000

Al Sr. JUAN MANUEL BOTERO MEDINA  
Nº FOLIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) personalmente German  
Cavelier y Emilio  
Ferrero

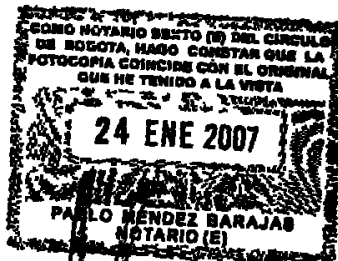
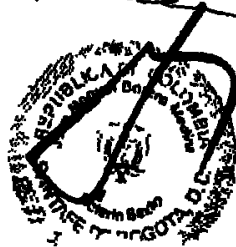
quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C. # 2877.924 Bta  
CC # 438 019.4529

y la(s) Libre(s) Minut(es) TP # 832  
TP # 31929

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.  
En constancia se firma esta diligencia

German Cavelier

Emilio Ferrero



(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
2 February 2006 (02.02.2006)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2006/010642 A1

(51) International Patent Classification<sup>7</sup> C07D 417/14  
401/14 405/14 413/14 A61K 31/4178 31/513 31/551

(74) Agent BOURGOUIN MULLER, Alexandra Avenus  
Pharma S.A. Direction Brevets 20 Avenue Raymond  
Aron F-92165 Antony Cedex (FR).

(21) International Application Number  
PC1/EP2005/008721

(22) International Filing Date. 25 July 2005 (25.07.2005)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data  
04291905 0 27 July 2004 (27.07.2004) EP

(71) Applicant (for all designated States except US) AVEN -  
TIS PHARMA S.A. [FR/FR] 20 Avenue Raymond Aron  
F-92160 Antony (FR).

(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (for US only) STROBEL, Hart  
mut [DE/DE] Erlenweg 22, 65835 Liederbach (DL)  
RUF, Sven [DE/DE] Parkstrasse 9 65439 Flörsheim  
(DE) LESUISSE, Dominique [BE/FR] 11 rue des  
Fédérés F 93100 Montreuil (FR). NEMECEK, Concep  
tion [FR/FR] 65 rue Maurepas F-94320 Thiais (FR).  
GUESSREGEN, Stefan [DE/DE] An der Laach 12,  
65205 Wiesbaden (DE). LEBRUN Anne [FR/FR] 38  
rue du Borrégo, F-75020 Paris (FR). RITTER, Kurt  
[DE/DE] Gutzkowstrasse 2 60594 Frankfurt Am Main  
(DE). MALLERON Jean Luc [FR/FR] 2 Allée Renoir  
F-91460 Marcoussis (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated for every  
kind of national protection available) 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 EP 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 SL SG SK SL  
SM SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC  
VN YU ZA ZM ZW

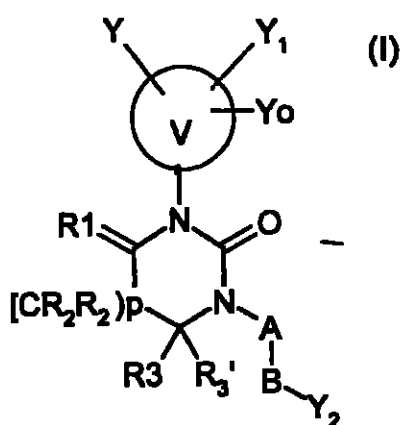
(84) Designated States (unless otherwise indicated for every  
kind of regional protection available) ARIPO (BW GH  
GM KE LS MW MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM  
ZW) Eurasian (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM),  
European (AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI  
FR GB GR HU IE IS IT LT LU LV MC NL PL PT  
RO SE SI SK TR) OAPI (BF BJ CF CG CI CM GA  
GN GQ GW ML MR NE SN TD TG)

Published.

— with international search report

For two letter codes and other abbreviations refer to the Guid  
ance Notes on Codes and Abbreviations appearing at the begin  
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title HETEROCYCLE-SUBSTITUTED CYCLIC UREA DERIVATIVES PREPARATION THEREOF AND PHARMA  
CEUTICAL USE THEREOF AS KINASE INHIBITORS



(57) Abstract The invention relates to the novel products of formula (I) in  
which V represents a heterocyclic radical as protein kinase inhibitors

WO 2006/010642 A1

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

The present invention relates to novel cyclic 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 activity of protein kinases

The present invention relates to novel cyclic urea derivatives that have inhibitory effects on protein kinases

The products of the present invention may thus be used 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 for treating a large number of solid tumours

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

Such protein kinases belong especially to the following group IGF1, Raf, EGF, PDGF, VEGF, Tie2, KDR Flt1-3, FAK, Src, Abl, cKit, cdk1-9, Auroral-2, cdc7, Akt, Pd1, 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

- 5 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

- 10 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  
15 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  
20 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  
25 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-  
30 596]. 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]

5 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

10 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

15 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

20 kinases. In all these cases, a selective modulation 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

25 kinase activity, which binds firstly to IGF-I but also to IGF-II and to insulin with lower affinity. The binding of IGF-I to its receptor results in oligomerization of the receptor, the activation of tyrosine kinase, intermolecular autophosphorylation and the

30 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 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.

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

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

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 R,  
15 Exp Cell Res, 1999, 253, pages 1-6]. The kinase activity of IGF-I-R is essential for the transformation activity of several oncogenes: EGFR, PDGFR, the large T antigen of the SV40 virus, activated Ras, Raf, and v-Src. The expression of IGF-I-R in normal fibroblasts induces a  
20 neoplastic phenotype, which may then result in the formation of a tumour in vivo. The expression of IGF-I-R 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  
25 cytokine-induced apoptosis. Furthermore, the inhibition of endogenous IGF-I-R with a negative dominant, the 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  
30 growth in animal models.

Among the kinases for which a modulation of the activity is desired, FAK (Focal Adhesion Kinase) is also a 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 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 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 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 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-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]

- 5 The FAK/Src complex phosphorylates various substrates, for instance paxillin and p130CAS in fibroblasts [Vuori et al Mol Cell Biol 16 2606-2613 1996]

The results of numerous studies support the hypothesis that FAK inhibitors might be useful in treating cancer

- 10 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 that the overexpression of p125FAK induces an acceleration of the G1 to S transition, suggesting that
- 15 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 oligonucleotides lose their adhesion and go into apoptosis (Xu and al, Cell Growth Differ 7 413-418
- 20 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 (knock-out mice for FAK) show a rounded morphology and deficiencies in cell migration in response to chemotactic signals, and
- 25 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) blocks the stretching of adherent cells and reduces cellular migration *in vitro* [Richardson A and Parsons
- 30 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 LM, 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].

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

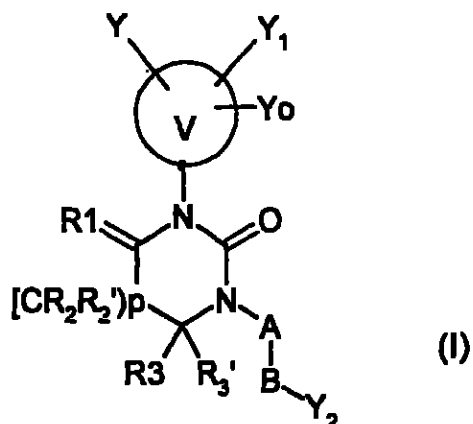
This transduction pathway is involved in numerous cellular functions: regulation of apoptosis, cell growth, transcription and translation, glucose metabolism, angiogenesis and mitochondrial integrity. It was first identified as an important component of insulin-dependent signalling pathways regulating 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 $\beta$ , caspase-9, and Forkhead transcription factor, and can activate I $\kappa$ B $\alpha$  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, 282, 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 thus the products  
of general formula (I)



5

in which

V represents an unsaturated or partially or totally  
saturated monocyclic or bicyclic heterocyclic 5- to 11-  
membered radical, containing one or more other hetero  
10 atoms, which may be identical or different, chosen from  
O, N, NR4 and S, optionally substituted with one or more  
substituents, which may be identical or different, chosen  
from the values of Y and Y1,

the atom S that V can contain, being optionally oxidized  
15 by one or two oxygen,

Y0, Y and Y1, which may be identical or different, are  
such that Y0 represents hydrogen or alkyl and one from  
among Y and Y1 is chosen from OCF3 -O-CF2-CHF2 -O-CHF2  
-O-CH2-CF3, -SO2NR5R6, SF5 -S(O)n-alkyl, alkyl  
20 containing 1 to 7 carbon atoms optionally substituted  
with one or more fluorine atoms or cycloalkyl 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, 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 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, chosen from O, N, NR<sub>4</sub> 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 phenyl, phenoxy, arylmercapto or heteroarylmercapto, optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from fluorine atoms and alkyl and alkoxy radicals, and the other from among Y and Y<sub>1</sub> is chosen from these same values and in addition from the following values hydrogen halogen, hydroxyl oxo acyl alkoxy nitro CN NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> optionally substituted alkyl optionally substituted aryl and heteroaryl CF<sub>3</sub>, O-alkenyl, O-alkynyl, O-cycloalkyl S(O)<sub>n</sub>-alkenyl S(O)<sub>n</sub>-alkynyl S(O)<sub>n</sub>-cycloalkyl, free, salified or esterified carboxyl and CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,

p represents the integers 0, 1 and 2,

R<sub>1</sub> represents O or NH

R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub> and R<sub>3</sub>', 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

2/6  
16

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

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 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, -O-alkenyl -O-alkynyl, -O-cycloalkyl, -S(O)n-alkyl, -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, alkynyl, cycloalkyl, alkylCO, alkylSO2 or aryle radical, 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

R5 and R6, which may be identical or different, are chosen from hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, all optionally substituted or alternatively  
 5 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  
 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 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  
 20 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 and heterocycloalkyl themselves optionally substituted by one or more radicals chosen  
 25 among halogen, alkyl, OH 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 -S(O)n-R8 -N(R10)-S(O)n-NR11R12 and -S(O)n-NR11R12 radicals

30 all the above heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl 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 also optionally substituted with one or more radicals  
5 chosen from oxo and thioxo,

n represents an integer from 0 to 2,

R8 represents alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl-alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl and heteroarylalkyl

10 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, CF<sub>3</sub>, nitro, phenyl and free, salified esterified or amidated carboxyl radicals

15 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  
20 may be identical or different, chosen from halogen atoms and cyano, hydroxyl, alkoxy, alkyl, CF<sub>3</sub>, nitro, phenyl and free, salified, esterified or amidated carboxyl radicals,

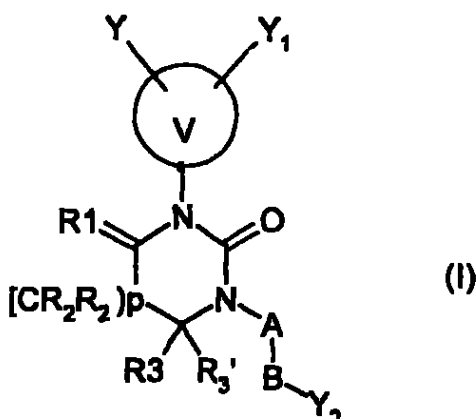
or alternatively R11 and R12 form, with the carbon atom  
25 to which they are attached, a 5- to 7-membered cyclic radical containing one or more hetero atoms chosen from O, S, N and NR14 and preferably a cyclic amine, optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms  
30 and cyano, hydroxyl, alkoxy, alkyl, CF<sub>3</sub>, 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

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, Y<sub>0</sub> can then represent hydrogen

One subject of the present invention is thus the products of general formula (I) as above defined



in which V represents an unsaturated or partially or totally saturated monocyclic or bicyclic heterocyclic 5- to 11-membered radical, containing one or more other hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, N, NR<sub>4</sub> and S, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of Y and Y<sub>1</sub>,

Y and Y<sub>1</sub>, which may be identical or different, are such that one from among Y and Y<sub>1</sub> is chosen from OCF<sub>3</sub> -O-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub> -O-CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> SF<sub>5</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-alkyl alkyl containing 1 to 7 carbon atoms optionally

18

substituted with one or more fluorine atoms or cycloalkyl 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

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 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, 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 phenyl, phenoxy arylmercapto or heteroarylmercapto, optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from fluorine atoms and alkyl and alkoxy radicals

and the other from among Y and Y1 is chosen from same values and in addition from the following hydrogen, halogen hydroxyl, oxo, alkoxy nitro NR5R6 optionally substituted alkyl optionally substituted aryl and heteroaryl CF3 O-alkenyl alkynyl, O-cycloalkyl S(O)n-alkenyl S(O)n-alkyl S(O)n-cycloalkyl free, salified or esterified carboxyl and CONR5R6

p represents the integers 0, 1 and 2,

R1 represents O or NH,

R2, R2', R3 and R3', which may be identical or different, represent hydrogen, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl and heteroaryl which are optionally substituted, or alternatively two of the  
 5 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  
 10 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 bicyclic heterocyclic radical containing one or more  
 15 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

Y2 represents hydrogen halogen hydroxyl cyano alkyl,  
 20 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 NR5R6 CONR5R6, S(O)n-NR5R6, -NR10-CO-R13, -NR10-SO2-R13, NH-SO2-NR5R6, -NR10-CO-NR5R6 -NR10-CS-  
 25 NR5R6 and -NR10-COOR13 all these radicals being optionally substituted

R4 represents a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkylCO, alkylSO2 or aryle radical, all optionally substituted with one or more substituents,  
 30 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

- 5 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  
 10 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  
 15 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

- 20 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  
 25 more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms, cyano, hydroxyl, alkoxy, CF<sub>3</sub>, nitro, aryl, heteroaryl, -C(=O)-OR<sub>9</sub>, -C(=O)-R<sub>8</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -C(=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-R<sub>8</sub>, -N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-OR<sub>9</sub>, N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -N(R<sub>10</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>,  
 30 -N(R<sub>10</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> and -S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 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  
5 attached being 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, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl-  
10 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, CF<sub>3</sub>, nitro, phenyl and free, salified, esterified  
15 or amidated carboxyl radicals

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  
20 optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and cyano, hydroxyl, alkoxy, alkyl, CF<sub>3</sub>, nitro, phenyl and free, salified, esterified or amidated carboxyl radicals,

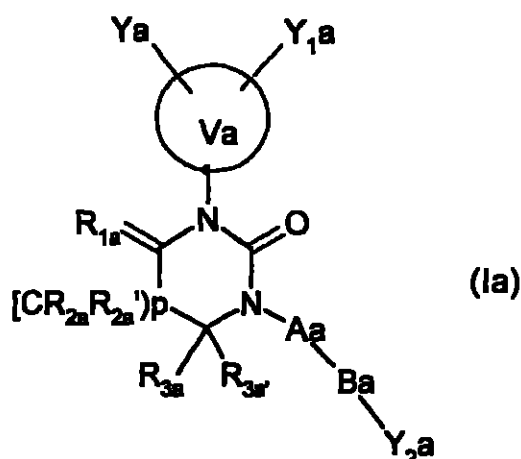
25 or alternatively R11 and R12 form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 5- to 7-membered cyclic radical containing one or more hetero atoms chosen from O, S, N and NR<sub>14</sub> and preferably a cyclic amine, optionally substituted with one or more radicals, which  
30 may be identical or different, chosen from halogen atoms and cyano, hydroxyl, alkoxy, alkyl, CF<sub>3</sub>, 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,

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)

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



in which

p represents an integer from 0 to 2,

Va represents a 5- or 6-membered heteroaryl radical or a 9- to 11-membered fused heterocyclic radical, containing one or more other hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, N, NR4a and S optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of Ya and Y1a

Ya and Y1a, which may be identical or different, are such that one from among Ya and Y1a is chosen from OCF3 -O-

CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub> -O-CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>aR<sub>6</sub>a SF<sub>5</sub> -S(O)<sub>n</sub>-  
 alkyl  
 alkyl containing 1 to 7 carbon atoms optionally  
 substituted with one or more fluorine atoms 3- to 7-  
 5 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  
 alkylamino, optionally substituted with one or more  
 10 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,  
 together with the nitrogen atom to which they are  
 15 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  
 20 atoms and alkyl and alkoxy radicals, , phenyl, phenoxy, 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,  
 25 and the other from among Y<sub>a</sub> and Y<sub>1a</sub> is chosen from these  
 same values and in addition from the following values  
 hydrogen, halogen hydroxyl oxo nitro, CN, alkenyl  
 alkoxy O-allyl O-propynyl, O-cycloalkyl CF<sub>3</sub>,  
 optionally substituted phenyl and heteroaryl - S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>  
 30 SO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> S(O)<sub>n</sub>-allyl, S(O)<sub>n</sub>-propynyl S(O)<sub>n</sub>-  
 cycloalkyl, free, salified or esterified carboxyl,

21

CONR5aR6a

R1a stands for O,

R2a, R2a', R3a, R3a' represent hydrogen and alkyl, it being understood that two of the substituents R2a, R2a',  
 5 R3a, R3a' can form, together with the carbon atom 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  
 10 SO<sub>2</sub>, O, NH, NH-alkyl

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

Y2a represents hydrogen, halogen, hydroxyl  
 20 alkoxy cycloalkyl, heterocycloalkyl aryl heteroalkyl, O-allyl, O-propynyl, O-cycloalkyl, S(O)n-alkyl, allyl S(O)n-propynyl, S(O)n-cycloalkyl, COOR9a, NR5aR6a, CONR5aR6a, S(O)n-R5aR6a, NHCOR8a, -N<sup>+</sup>, NR5aR6a, NH-S(O)nR8a, NH-S(O)nCF<sub>3</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-NR5aR6a, these radicals being optionally substituted

R4a represents a hydrogen atom an alkyl, cycloalkyl or phenyl, all optionally substituted

R5a and R6a, which may be identical or different, are chosen from hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, optionally substituted  
 30

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 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 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)-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 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 alkylenedioxy radicals

n represents an integer from 0 to 2,

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

22

identical or different, chosen from halogen atoms and hydroxyl, alkoxy, alkyl, CF<sub>3</sub>, nitro, phenyl and free, salified, esterified or amidated carboxyl radicals,

R<sub>9a</sub> represents the values of R<sub>8</sub> and hydrogen,

5 R<sub>10a</sub> represents hydrogen or alkyl

R<sub>11a</sub> and R<sub>12a</sub>, 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,

10 chosen from halogen atoms and cyano, hydroxyl, alkoxy, alkyl, CF<sub>3</sub>, nitro, phenyl and free, salified, esterified or amidated carboxyl radicals,

or alternatively R<sub>11a</sub> and R<sub>12a</sub> form, with the nitrogen atom to which they are attached, a cyclic radical chosen

15 from pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morpholinyl, indolinyl, pyrindolinyl, tetrahydroquinolyl,

thiazolidinyl and naphthyridyl optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl, phenyl

20 and phenylalkyl radicals,

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

25 the said products of formula (Ia)

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

- the term 'Hal', "Halo" or halogen denotes fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms,

30 - 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,  
5 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,  
10 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  
15 values ethenyl or vinyl, propenyl or allyl, 1-propenyl, n-butenyl, 1-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, n-pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, cyclohexylbutenyl and decenyl, and also the linear or branched positional isomers thereof

20 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  
25 values ethynyl, propynyl or propargyl, butynyl, n-butynyl, i-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  
30 particularly is the propargyl value

23

- 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 the linear or branched positional isomers thereof,
- the term 'alkoxycarbonyl 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 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 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,
- the term "alkylsulfonyl" or alkyl-SO<sub>2</sub>- 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-SO<sub>2</sub>-NH-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,

- 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 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, cyclopropylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl and cycloheptylmethyl radicals,

- the term "acyl radical" or  $r\text{-CO-}$  denotes a linear or branched radical containing up to 12 carbon atoms, in which the radical  $r$  represents a hydrogen atom or an alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, 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, or alternatively valeryl, hexanoyl, acryloyl crotonoyl or carbamoyl,

- the term "acyloxy radical" means  $\text{acyl-O-}$  radicals in which acyl has the meaning given above examples that are mentioned include acetoxyl or propionyloxy radicals,

- the term "acylamino radical" means acyl-NH- radicals in 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

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 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 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, thiooxolane, thiooxane, oxiranyl, oxolanyl, dioxolanyl, piperaziny, piperidyl, pyrrolidyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, morpholinyl, or tetrahydrofuryl, tetrahydrothienyl, chromanyl, dihydrobenzofuranyl, indolinyl, piperidyl, perhydropyranyl, pyrindolinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl and thiazolidinyl radicals, all these radicals being optionally substituted

Among the heterocycloalkyl radicals that may especially be mentioned are optionally substituted piperaziny,

optionally substituted piperidyl, optionally substituted pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, morpholinyl and thioazolidinyl radicals mention may also be made more particularly of optionally substituted morpholinyl, 5 pyrrolidyl and piperazinyl radicals, -

- 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 10 mentioned are furyl radicals such as 2-furyl, thienyl radicals such as 2-thienyl and 3-thienyl, and pyrrolyl, diazoly, thiazoly, thiadiazoly, thiatrazoly, isothiazoly, oxazoly, oxadiazoly, 3- or 4-isoxazoly, imidazoly, pyrazoly and isoxazoly radicals

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

20 - as fused heteroaryl radicals containing at least one hetero atom chosen from sulfur, nitrogen and oxygen, examples that may be mentioned include benzothienyl, benzofuryl, benzofuranyl, benzopyrrolyl, benzimidazoly, benzothiazoly, 25 thionaphthyl, indolyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl and naphthyridinyl

Among the fused heteroaryl radicals that may be mentioned more particularly are benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolyl, benzimidazoly, benzothiazoly, furyl, 30 imidazoly, indolizinyl, isoxazoly, isoquinolyl, isothiazoly, oxadiazoly, 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

5 - 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, SO<sub>2</sub>, N and NR<sub>4</sub>  
10 with R<sub>4</sub> as defined above, examples of such cyclic amines that may be mentioned include pyrrolidyl, piperidyl, morpholinyl, piperazinyl, indolinyl, pyrimidinyl and tetrahydroquinolyl radicals

The term "patient" denotes human beings, but also other  
15 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  
20 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  
25 the acetates, citrates, lactates, tartrates, malonates, oxalates, salicylates, propionates, succinates, fumarates, maleates, methylenebis- $\beta$ -hydroxynaphthoates, gentisates, isethionates, di-p-tolytartrates,  
30 methanesulfonates, ethanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluenesulfonates, cyclohexylsulfamates and quinates

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  
5 esters especially include substituted (aminomethyl)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  
10 atom, or alternatively (morpholinomethyl)benzoates, eg 3- or 4-(morpholinomethyl)benzoates, and (4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates, eg 3- or 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates

The carboxyl radical(s) of the products of formula (I)  
15 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  
20 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, morpholine, benzylamine, procaine, lysine, arginine, histidine or N-methylglucamine,

- among the esterification compounds, alkyl radicals to form alkoxycarbonyl groups such as, for example,  
30 methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl, these alkyl radicals possibly being 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, 5 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 10 cyclopentyloxycarbonyl 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 15 acetoxyethyl 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

20 The term "amidated carboxyl" means radicals of the type -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> 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 25 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 30 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 benzenesulfonic acid, and aryldisulfonic acids.

27

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  
5 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,  
10 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.

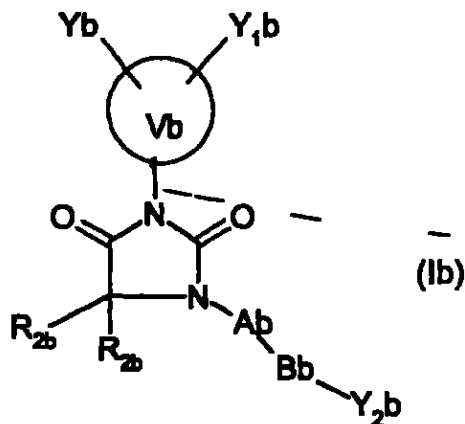
15 A subject of the invention is especially the products of formula (I) as defined above, such that p represents the integer 0, the other substituents of the said products of formula (I) having any one of the values defined above.

A subject of the invention is especially the products of  
20 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  
25 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  
30 corresponding to formula (Ib).

34



in which

Vb represents pyridine pyrimidine pyrrole thiophene  
thiazole imidazole, oxazole pyrazole isoxazole,  
5 indole indazole, benzimidazole benzothiazole  
benzoxazole 2,3-dihydro-1H-indole 2,3-dihydro-1H-  
isoindole 2,3-dihydrobenzothiazole 1,2,3,4-tetrahydro-  
quinoline, 1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline, triazole  
oxadiazole dihydrobenzothiazine benzodioxinyl  
10 benzopyranyl quinolyl optionally substituted with one  
or more substituents, which may be identical or  
different, chosen from the values of Yb and Y1b

Yb and Y1b, which may be identical or different, are such  
that one from among Yb and Y1b is chosen from OCF<sub>3</sub>  
15 S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> S(O)<sub>n</sub>Alk, SO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>BR<sub>6</sub>  
alkyl containing 1 to 6 carbon atoms optionally  
substituted by one or more F 3- to 6-membered cycloalkyl  
optionally substituted with one or more methyl radicals  
or one or more F

20 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,  
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, phenyl, phenoxy, 5- to 6-membered phenylmercapto or heteroarylmercapto, 5 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 Y1b is chosen from the same values and also from hydrogen halogen, hydroxyl 10 oxo nitro, free or esterified carboxyl NR5bR6b optionally substituted alkyl, alkoxy and phenyl -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 pyrazolyl, pyridyl, morpholino, pyrrolidinyl and 15 piperazinyl optionally substituted with an alkyl, phenyl or phenylalkyl radical,

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 20 radical containing from 3 to 6 carbon atoms, or form an azetidiny, pyrrolidinyl or piperidyl radical

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

Bb represents a heterocyclic radical chosen from 3- or 4- 25 pyridyl pyrimidinyl, ~~3~~ or 4- quinolyl, azaindolyl quinazolyl, indazolyl, thiazolyl imidazolyl pyrazolyl, furazanyl and isoxazolyl radicals these radicals being optionally substituted with one or more radicals chosen from the values of Yb,

30 Y2b represents hydrogen halogen, hydroxyl alkyl alkoxy cycloalkyl heterocycloalkyl, phenyl heteroaryl

O-cycloalkyl S(O)n-alk, S(O)n-cycloalkyl COOR9, OCOR8, NR5R6 CONR5R6, S(O)n-R5R6, NHCOR8 -NR10b-CO-NR5bR6b and NH-S(O)nR8 all these radicals being optionally substituted,

5 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, heterocycloalkyl, optionally substituted phenyl and  
 10 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 substituted NR4b,

15 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,

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

all the above radicals being optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen

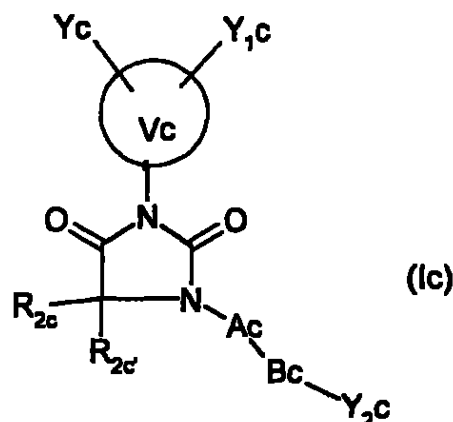
hydroxyl, alkyl and alkoxy containing 1 to 4 carbon atoms, CF3, nitro, phenyl, carboxyl, free, salt, esterified with an alkyl radical or amidated with a radical NR11bR12b, -C(=O)-R9b, -NR11bR12b or -C(=O)-NR11bR12b,

30 R8b represents alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl and phenyl,

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  
 5 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  
 10 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)

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



in which

Vc represents pyrrole, thiophene, thiazole, pyrazole, , indazole, 2,3-dihydro-1H-indole benzodioxinyl

20 benzopyranyl

optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of Yc and Y1c

Yc and Y1c, which may be identical or different, are such

that one from among Yc and Ylc is chosen from OCF<sub>3</sub>  
 -S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> S(O)<sub>n</sub>-Alk SO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> SO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>cR<sub>6</sub>c,  
 alkyl especially such as methyl, ethyl, isopropyl, tert-  
 butyl, sec-butyl, 1,2-dimethylpropyl, 1,1-dimethylpropyl,  
 5 cyclopropyl or cyclobutyl especially such as 1-methyl-  
 cyclopropyl, 2-methylcyclopropyl, 2,2-dimethylcyclo-  
 propyl, cyclobutyl, 2,2,3,3-tetrafluorocyclobutyl  
 di(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)amino,  
 piperid-1-yl, thiomorpholin-4-yl, morpholin-4-yl,  
 10 pyrrolidin-1-yl optionally substituted with one or more  
 radicals chosen from fluorine atoms and alkyl radicals  
 phenyl, optionally substituted with one or more halogen  
 atoms, phenoxy, phenyl, optionally substituted with one  
 or more halogen atoms phenylmercapto, optionally  
 15 substituted with one or more halogen atoms  
 and the other from among Yc and Ylc is chosen from these  
 same values and also from hydrogen halogen hydroxyl  
 oxo, NR<sub>5</sub>cR<sub>6</sub>c optionally substituted alkyl, alkoxy and  
 phenyl optionally substituted pyrazolyl and pyridyl,  
 20 R<sub>2</sub> and R<sub>2</sub>c' represent a hydrogen atom, alkyl of form  
 together with the carbon atom bearing them a 3 to 6  
 membered cycloalkyl ring,  
 Ac represents a single bond, -O- or -CH<sub>2</sub>  
 Bc represents a heterocyclic radical chosen from 3- or 4-  
 25 pyridyl, pyrimidinyl, , 3- or 4- quinolyl, azaindolyl  
 and quinazolyl, indazolyl, these radicals being  
 optionally substituted with one or more radicals chosen  
 from the values of Y<sub>2</sub>c,  
 Y<sub>2</sub>c represents hydrogen, halogen, alkyl cycloalkyl  
 30 hydroxyl alkoxy, , NH<sub>2</sub>, NHalk N(alk)<sub>2</sub>, NH-Phenyl-, NH-  
 Heteroaryl NH-CO-R<sub>5</sub>c, NH-CO-heteroaryl NH-CO-NR<sub>5</sub>cR<sub>6</sub>c

and phenyl, all the alkyl, alkoxy phenyl and heteroaryl radicals being optionally substituted,

R5c and R6c, which may be identical or different, represent hydrogen, alkyl, cycloalkyl and phenyl, which  
5 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, piperazinyl, morpholinyl, piperazinyl, indolinyl, pyrindolinyl, tetrahydroquinoline and azetidine radicals  
10 all these radicals being optionally substituted with one or more radicals chosen from alkyl, alkoxy and phenyl,

all the above alkyl, alkoxy and phenyl radicals being optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen, OH, alk, Oalk, OCF<sub>3</sub>, S(O)<sub>n</sub>-CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>,  
15 NHA<sub>l</sub>k and N(alk)<sub>2</sub>, it being understood that all dialkylamino radicals optionally can form a pyrrolidine, piperidine, morpholine or piperazine ring optionally substituted by one or more alkyl,

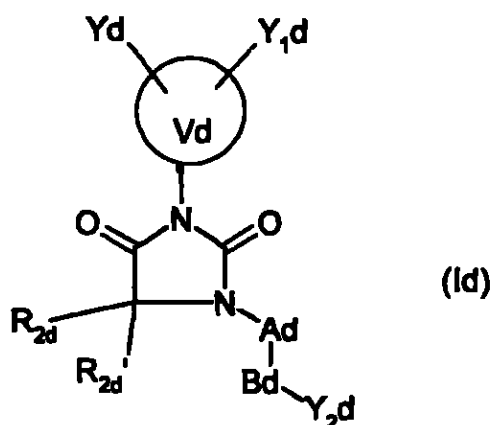
the said products of formula (Ic) being or all the  
20 possible racemic, enantiomeric and diastereomeric isomer forms, and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (Ic) In particular R5c and R6c, which may be identical or different represent  
25 hydrogen, alkyl, cycloalkyl and phenyl, the alkyl and phenyl radicals being optionally substituted, or alternatively R5c and R6c form, with the nitrogen atom to which they are attached, a cyclic radical chosen from pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morpholinyl,  
30 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

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

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



10 in which

Vd represents pyridine, pyrimidine pyrrole thiophene thiazole imidazole oxazole pyrazole isoxazole, indazole benzimidazole, benzothiazole benzoxazole, 2,3-dihydro-1H-indole 2,3-dihydro-1H-isoindole 2,3-dihydrobenzothiazole, triazole oxadiazole  
15 dihydrobenzothiazine benzodioxiryl benzopyranyl quinolyl

Yd and Y1d, which may be identical or different, are such that one from among Y and Y1 is chosen from alkyl, optionally substituted by one or more fluorine atoms,  
20 phenyl, O-phenyl, S(O)n-alkyl, S(O)n-alkylphenyl and morpholino and one or and the other from among Y and Y1 is chosen from these same values and in addition from the following values F, Cl and Br atoms hydroxyl oxo

cyano, free or esterified carboxyl, COCH<sub>3</sub> phenyl O-phenyl S(O)<sub>n</sub> alkyl, S(O)<sub>n</sub>-alkylphenyl and morpholino radicals,

all the alkyl and phenyl radicals being themselves  
5 optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl, alkoxy, OCF<sub>3</sub>, cyano, amino, alkylamino and dialkylamino radicals, and a phenyl radical, itself optionally substituted with one or more halogen atoms

10 R<sub>2d</sub> and R<sub>2d'</sub>, which may be identical or different, are chosen from hydrogen, methyl, ethyl or form together with the atom bearing them a cyclopropyl or a cyclobutyl ring

Ad represents a single bond or CH<sub>2</sub>

Bd represents a quinolyl or pyridyl radical optionally  
15 substituted with one or more radicals Y<sub>2d</sub> chosen from halogen, -OH, alk, -Oalk, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>alk, -NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> and phenyl, NH-phenyl, NH-heteroaryl NH-CO-phenyl, NH-CO-heteroaryl NH-CO-NH-alkyl NH-CO-NH-dialkyl, NH-CO-NH-phenyl the alkyl and phenyl radicals  
20 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 pyrrolidine, piperidine, morpholine or piperazine ring optionally  
25 substituted by one or more alkyl

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  
30 the said products of formula (Id)

A subject of the present invention is especially the products of formula (I) as defined above in which

V represents pyridine, pyrimidine, pyrrole thiophene thiazole dithiazole, ~~imidazole~~ oxazole isoxazole  
5 pyrazole isoxazole, indazole, benzimidazole benzothiazole, benzoxazole 2,3-dihydro-1H-indole, 2,3-dihydro-1H-isoindole 2,3-dihydrobenzothiazole triazole oxadiazole, dihydrobenzothiazine benzodioxinyl benzopyranyl quinolyl 1,2,3,4 tetrahydroquinolyl  
10 the atom S that V can contain, being optionally oxidized by one or two oxygen,

Yo, Y and Y1, which may be identical or different, are such that Yo represents hydrogen or alkyl and one from among Y and Y1 is chosen from alkyl optionally  
15 substituted by one or more fluorine atoms, phenyl, O-phenyl, S(O)n-alkyl, S(O)n-alkylphenyl and morpholino and the other from among Y and Y1 is chosen from these same values and in addition from the following values F, Cl and Br atoms hydroxyl, oxo, cyano free or esterified  
20 carboxyl, COCH<sub>3</sub>, -alkyl-CO-piperazinyl itself optionally substituted by alkyl, phenyl O-phenyl S(O)n-alkyl S(O)n-alkylphenyl and morpholino radicals  
all the alkyl and phenyl radicals being themselves optionally substituted with one or more radicals, which  
25 may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl, alkoxy, OCF<sub>3</sub>, cyano, amino, alkylamino and dialkylamino radicals, and a phenyl radical, itself optionally substituted with one or more halogen atoms

R2 and R2', which may be identical or different, are  
30 chosen from hydrogen and alkyl optionally substituted with aryl or heteroaryl themselves optionally substituted

by one or more radicals chosen among halogen, alkyl, OH or alkoxy,

A represents CH<sub>2</sub>,

B represents a quinolyl, pyrimidinyle or pyridyl radical  
5 optionally substituted by one or more radicals identical or different chosen among halogen, -NH<sub>2</sub>,

-NH-alkyl and N(alk)<sub>2</sub> with alkyl optionally substituted by one or more halogen, -NH-CO-N(alk)<sub>2</sub> phenyl -NH-phenyl, -NH-heteroaryl, NH heterocycloalkyl, -NH-CO-  
10 phenyl and -NH-CO-heteroaryl themselves optionally substituted by one or more radicals identical or different chosen among halogen, alkyl, alkoxy, N(alk)<sub>2</sub> CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>ethyl and CO-N(alk)<sub>2</sub>,

the said products of formula (I) being in all the  
15 possible racemic, enantiomeric and diastereoisomer 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),  
20 R<sub>2</sub>', which may be identical or different, can be from hydrogen and alkyl optionally substituted by benzothienyle

More particularly, in the products of formula (I), A and B represent a quinolyl, pyrimidinyle or pyridyl radical  
25 with pyrimidinyle optionally substituted by NH<sub>2</sub> and pyridyl optionally substituted by halogen, -NH-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-CO-N(alk)<sub>2</sub>, -NH-pyridyl, -NH-thiazolyl, -NH-pyrimidinyle and -NH-pyrazolyl optionally substituted by one or more radicals identical or different chosen among  
30 halogen, alkyl and alkoxy phenyl and -NH-phenyl

optionally substituted by one or more radicals identical or different chosen among alkyl, alkoxy, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>ethyl, N(alk)<sub>2</sub>(ex42) and CO-N(alk)<sub>2</sub>, -NH-CO-phenyl and -NH-CO-pyridyl optionally substituted by one or more radicals  
5 identical or different chosen among alkoxy

By another embodiment, B represents a 4-quinolyl or 4-pyridyl radical optionally substituted with one or more radicals chosen from F, Cl, OH, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHalk and N(alk)<sub>2</sub>, and phenyl, NH-phenyl NH-heteroaryl  
10 NH-CO-phenyl, NH-CO-heteroaryl NH-CO-NH-alkyl NH-CO-NH-dialkyl the alkyl and phenyl radicals being themselves 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  
15 radicals substituted with one or two radicals chosen from F, Cl, OH NH<sub>2</sub> and OCH<sub>3</sub>

A subject of the present invention is especially the products of formula (I) as defined above in which V is chosen from all the values defined above,

20 R<sub>2</sub> and R<sub>2</sub>', which may be identical or different, are chosen from hydrogen and alkyl

A represents CH<sub>2</sub>,

B represents a quinolyl or pyridyl radical

the said products of formula (I) being in all the  
25 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)

A subject of the present invention is, most particularly,  
30 the products of formula (I) as defined above in which

V represents pyridine, pyrimidine, pyrrole thiophene  
thiazole, imidazole oxazole pyrazole isoxazole,  
indazole, benzimidazole, benzothiazole, benzoxazole 2,3-  
dihydro-1H-indole 2,3-dihydro-1H-isoindole 2,3-  
5 dihydrobenzothiazole, triazole oxadiazole  
dihydrobenzothiazine, benzodioxinyl benzopyranyl  
quinolyl,

Y and Y1, which may be identical or different, are such  
that one from among Y and Y1 is chosen from alkyl,  
10 optionally substituted by one or more fluorine atoms,  
phenyl, O-phenyl, S(O)n-alkyl, S(O)n-alkylphenyl and  
morpholino and one or and the other from among Y and Y1  
is chosen from these same values and in addition from the  
following values F, Cl and Br atoms hydroxyl oxo,  
15 cyano free or esterified carboxyl, COCH3 phenyl O-  
phenyl, S(O)n alkyl, S(O)n-alkylphenyl and morpholino  
radicals,

all the alkyl and phenyl radicals being themselves  
optionally substituted with one or more radicals, which  
20 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 halogen atoms

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

A represents CH2,

B represents a quinolyl or pyridyl radical

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)

In particular, V represents pyridine pyrimidine pyrrole thiophene thiazole imidazole oxazole pyrazole, isoxazole ~~indazole~~, benzimidazole  
 5 benzothiazole benzoxazole 2,3-dihydro-1H-indole, 2,3-dihydro-1H-isoindole, 2,3-dihydrobenzothiazole all these radicals being optionally substituted as indicated above

Most particular V represents 2,3-dihydro-1H-indole and pyrazole

10 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-(5-Isopropyl-thiazol-2-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4- dione  
 15

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

- 3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4- dione  
 20

- 3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 5,5-Dimethyl-3-(2-oxo-4-trifluoromethyl-2H-benzopyran-7-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4- dione trifluoroacetate  
 25

- 3-(2,2-Dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-7-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

- 3-(1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-5,5-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)

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-(5-Isopropyl-thiazol-2-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

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

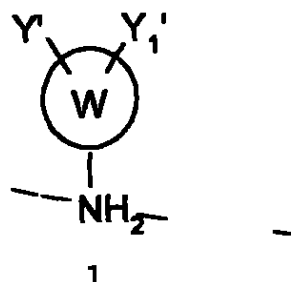
- 3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

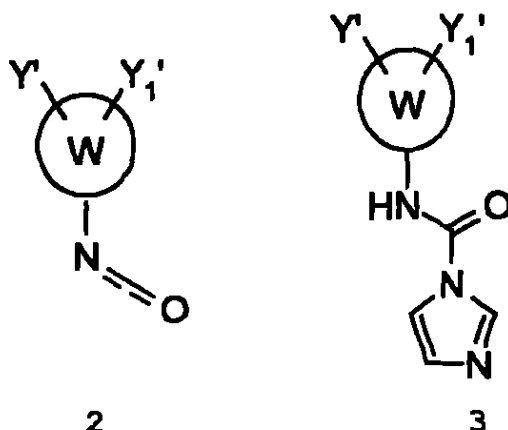
the said products of formula (I) being in all the possible racemic, enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms, and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (I)

The compounds of the general formula I can be prepared by initially converting a heterocyclic amino compound of the general formula 1 in which Y' and Y1' have the meanings stated for Y and Y1

48



by reaction with phosgene, diphosgene or triphosgene, or  
 5 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

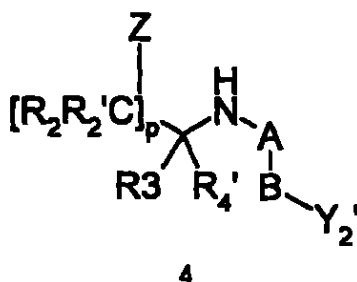


10                      2                      3  
 These reactive derivatives are prepared in an inert  
 organic solvent such as, for example, toluene, 1,2-  
 dichloroethane or THF, at a temperature between -20°C and  
 the reflux temperature of the particular solvent  
 15 Preferred solvents are toluene and 1,2-dichlorethane, and  
 preferred reaction temperatures are from -20 to +5°C  
 during the addition and reflux temperature for  
 completion of the reaction. The reaction can be assisted  
 by addition of a base, but is preferably carried out  
 20 without addition of base

The reactive derivatives of the general formula 2 can be  
 isolated, but the intermediates are preferably used  
 without further purification, where appropriate after

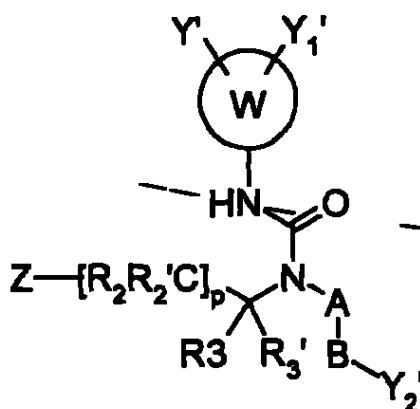
replacement of the solvent, directly for further reaction

Reaction of the intermediates with a structural unit of the general formula 4 in which Z is COOR or CN is carried 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 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 in one step



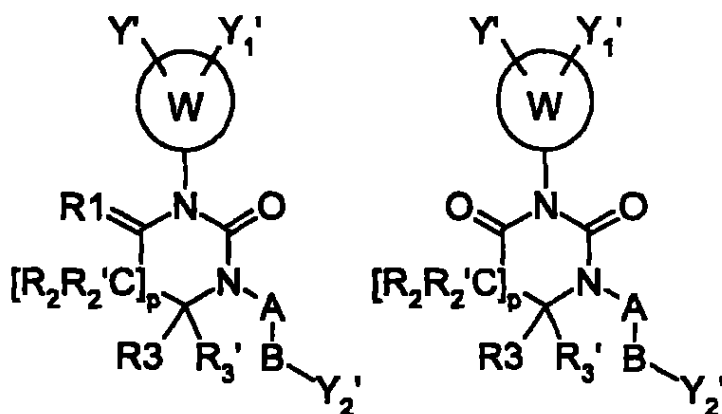
However, it is also possible alternatively to form the central heterocycle in a second step by heating the open-chain intermediate of the general formula 5 in a higher-boiling solvent or in aqueous mineral acids

50



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



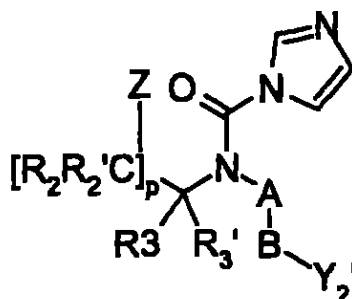
Ia

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

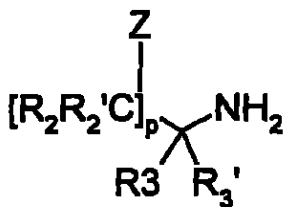
An alternative approach to compounds of the general formula I is provided by reaction of the structural unit 4 with carbonyldiimidazole, phosgene, diphosgene or triphosgene to give a reactive intermediate. The reaction is preferably carried out with carbonyldiimidazole in an inert organic solvent such as, for example, toluene, 1,2-

dichloroethane or THF at a temperature between  $-20^{\circ}\text{C}$  and RT THF is the particularly preferred solvent The intermediates such as, for example, the derivatives of the general formula 6 (from reaction of 4 with carbonyldiimidazole) are then reacted in a solvent such as, for example, DMF, toluene, 1,2-dichloroethane or THF with a heterocyclic amino compound 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

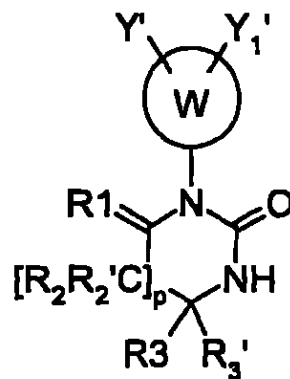


6

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 are then converted by the action of a halide Hal-A'-B'-Y<sub>2</sub>' or a related reagent of similar reactivity in which A', B' and Y<sub>2</sub>' have the meanings mentioned for A, B and Y<sub>2</sub>, and which are obtainable by conventional processes known to the skilled worker, into 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, John 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,  
d) a reaction for conversion of a ketone function to an oxime function,  
5 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 hydroxyl function, or alternatively of a hydroxyl function to an alkoxy function,  
10 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 tetrazolyl,  
i) a reaction for reduction of nitro compounds to amino  
15 compounds,  
j) a reaction for removal of the protecting groups that may be borne by the protected reactive functions,  
k) a reaction for salification with a mineral or organic acid or with a base to obtain the corresponding salt,  
20 l) a reaction for resolution of the racemic forms to resolved products,  
said products of formula (I) thus obtained may be in any possible racemic, enantiomeric or diastereoisomeric isomer form  
25 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 intermediates as defined above before continuing the synthesis according to the reactions indicated in the  
30 process described above  
The various reactive functions that may be borne by certain compounds of the reactions defined above may, if necessary, be protected these are, for example, hydroxyl, acyl, free carboxyl or amino and monoalkylamino  
35 radicals, which may be protected with the appropriate protecting groups

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

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

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

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

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 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 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

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

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 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 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 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 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

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, 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

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

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  
5 hydrochloric acid, benzenesulfonic acid or para-toluenesulfonic acid, formic acid or trifluoroacetic acid, or alternatively via a catalytic hydrogenation  
The phthalimido group may be removed with hydrazine  
A list of various protecting groups that may be used will  
10 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  
15 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
- 20 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,  
25 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 —
- 30 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  
35 incorporated herein by reference
-

The possible reactions for removal of the protecting groups are performed as indicated in said patent 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.

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 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 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.

- 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 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

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, 5 for example, by T W Greene and P G M Wuts in 'Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991

The heterocyclic amino compounds of the general formula 1 are in some cases commercially available or are described 10 in the literature or can be obtained from derivatives disclosed in the 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  $\text{OHC-A''-B'-Y}_2'$ , which are 15 commercially available or are prepared by conventional processes, with amino 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 20 found that they especially have inhibitory properties on protein kinases

Among these protein kinases, mention is made especially of IGF1R

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

25 These properties thus make products of general formula (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

30 A subject of the invention is thus the use, as medicinal products, of the pharmaceutically acceptable products of

general 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 - 3-(5-Isopropyl-thiazol-2-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4- dione
- 3-(5-tert-Butyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4- dione
- 3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl- imidazolidine-2,4-  
10 dione
- 3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl- imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-Dimethyl-3-(2-oxo-4-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-7-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-  
15 dione trifluoroacetate
- 3-(2,2-Dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-7-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
- 20 - 3-(1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-5,5-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 pharmaceutically acceptable  
25 addition salts with mineral and organic acids or with 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

- 3-(5-Isopropyl-thiazol-2-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4- dione

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

- 3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-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 pharmaceutically acceptable addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (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)

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 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, dispersing or emulsifying agents, and preserving agents

The usual dose, which varies according to the individual  
5 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 of formula (I) as defined above or of pharmaceutically acceptable salts of said products of  
10 formula (I) for the preparation of medicinal products for inhibiting the activity of protein kinases and especially of a protein kinase

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) in which the protein kinase is a protein tyrosine kinase

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  
20 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

25 Such protein kinase is chosen more especially from 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  
30 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 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  
5 the protein kinase is AKT

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  
10 the protein kinase is in a cell culture, and also to this use in a mammal

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  
15 preparation of a medicinal product for preventing or treating a disease characterized by deregulation of the 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  
20 preparation of a 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,  
25 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, oncology diseases and cancer  
30

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 treating oncology diseases

The present invention relates particularly to the use of products of formula (I) as defined above or of  
5 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  
10 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  
15 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, cancer of the pancreas and  
20 melanomas

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

The present invention also relates to the use of products  
25 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 chemotherapy

As medicinal products according to the present invention  
30 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 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 medicinal products for combating cancer

5 Such therapeutic agents may be commonly used antitumour agents

As examples of known inhibitors of protein kinases, mention may be made especially of butyrolactone, flavopiridol, 2-(2-hydroxyethylamino)-6-benzylamino-9-  
10 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 such antiproliferative agents, but without, however,  
15 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  
20 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, bengamides, biphosphonates and  
25 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,  
30 agents that are interactive on topoisomerase, for instance camptothecin and derivatives, anthracyclines, for instance adriamycin, antimetabolites, for instance 5-fluorouracil and derivatives, and the like

The present invention thus relates to products of formula (I) as protein kinase inhibitors, said products of formula (I) being in any possible racemic, enantiomeric or diastereoisomeric isomer form, and also the addition  
5 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

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

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

The present invention also relates to products of formula (I) as defined above as AK<sup>1</sup> inhibitors

15 The present invention relates more particularly to the products of formula (IA) as defined above as IC<sup>2</sup> inhibitors

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

Example 1      5-Isopropyl-3-(4-phenyl-thiazol-2-yl)-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4- dione  
550 mg (2,8mmol) diphosgene in 20ml 1,2-dichloro-  
were treated at -20°C with a solution of 198mg (1,1-  
25 2-amino-4-phenylthiazole in 20 ml 1,2-dichlorethane. The  
mixture was allowed to come to room temperature and then  
was refluxed for 5h. The solvent was evaporated and the  
residual oil was taken up in 40ml THF. 250mg (2,25mmol)  
3-methyl-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-butyric acid  
30 methyl ester in 20 ml THF were added and the mixture was  
refluxed for 10h. The solvent was evaporated and the  
residue purified by preparative HPLC (C18 reverse phase

74

column, elution with a water/acetonitrile gradient with 0.1% trifluoroacetic acid) Lyophilization of the selected fractions yielded 48 mg of the desired compound

MS(ES+) m/e = 393

5 HPLC Retention time [min] = 1.54

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

This product was prepared according to the procedure described for example 1 using 1.1g (5.6mmol) diphosgene, 10 383mg (2.25mmol) 5-phenyl-pyridin-2-ylamine and 500mg (2.25mmol) 3-methyl-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-butyric acid methyl ester Yield 46mg

MS(ES+) m/e = 387

HPLC Retention time [min] = 1.43

15 Example 3 5-Isopropyl-3-(2-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

This product was prepared according to the procedure described for example 1 using 757mg (4.5mmol) 2-amino-6-fluorobenzothiazole, 1.3g (6.6mmol) diphosgene, 500mg 20 (2.57mmol) 6-amino-2-methyl-2H-1,4-benzothiazin-3-(4H)-one, 571mg (2.57mmol) 3-methyl-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-butyric acid methyl ester and dioxane instead of THF Yield 675mg

25 MS(ES+) m/e = 411

HPLC Retention time [min] = 1.49

Example 4 5-Isopropyl-3-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione, compound with trifluoro-acetic acid

30 616mg (3.8mmol) carbonyldiimidazole and 31 mg (0.45mmol) imidazole in 8ml THF were treated at 0°C with 462 mg

(3.14 mmol) 1-methyl-1H-indazol-6-ylamine in 10 ml THF and stirred for 1h. 500mg (2.25 mmol) 3-methyl-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-butyric acid methyl ester were added and the mixture was stirred under reflux for 3h. After standing over night, the mixture was filtered, the solvent was evaporated and the residue purified by preparative HPLC (C18 reverse phase column, elution with a water/acetonitrile gradient with 0.1% trifluoroacetic acid). Lyophilization of the selected fractions yielded 135mg of the desired compound.

MS(ES+) m/e = 364

HPLC Retention time [min] = 1.10

Example 5 - 5-Isopropyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-quinolin-2-yl-imidazolidine-2,4-dione compound with trifluoroacetic acid

This product was prepared according to the procedure described for example 4 using 31 mg (0.45 mmol) imidazole, 988 mg (3.82 mmol) carbonyldiimidazole, 500 mg (2.25 mmol) 2-aminoquinoline and 500mg (2.25 mmol) 3-methyl-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-butyric acid methyl ester. Yield 660 mg.

MS(ES+) m/e = 361

HPLC Retention time [min] = 1.21

Example 6 5-Isopropyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-(2-trifluoromethyl-3H-benzimidazol-5-yl)-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

This product was prepared according to the procedure described for example 4 using 616mg (3.8 mmol) carbonyldiimidazole, 31mg (0.45 mmol) imidazole, 632 mg (3.14 mmol) 5-amino-2-(trifluoromethyl)-benzimidazole, 500mg (2.25 mmol) 3-

methyl-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-butyric acid methyl ester Yield 380mg

MS(ES+) m/e = 418

HPLC Retention time [min] = 1.14

- 5 Example 7 3-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione compound with trifluoro-acetic acid

This product was prepared according to the procedure described for example 4 using 4.0g (24.5mmol) carbonyldiimidazole 0.44g (6.5mmol) imidazole, 3.5g (20.2mmol) 2-amino-5-bromopyridine and 3.0g (14.4mmol) 2-methyl-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-propionic acid methyl ester Yield 900 mg

MS(ES+) m/e = 375

15 HPLC Retention time [min] = 0.96

Example 8 5,5-Dimethyl-3-(4-phenyl-thiazol-2-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione, compound with trifluoro-acetic acid

This product was prepared according to the procedure described for example 4 using 778mg (4.8mmol) carbonyldiimidazole 73mg (1.08mmol) imidazole, 592mg (3.36mmol) 2-amino-4-phenylthiazole and 489mg (2.35mmol) 2-methyl-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-propionic acid methyl ester Yield 1000 mg

25 MS(ES+) m/e = 379

HPLC Retention time [min] = 1.37

Example 9 5,5-Dimethyl-3-(2-oxo-4-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-7-yl)-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 115 mg (0.5 mmol) 7-amino-4-trifluoromethylcoumarine, 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% NaHCO<sub>3</sub> solution and 20 ml 5% NaCl solution. The phases were separated, the organic phase dried of 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 = 432  
HPLC Retention time [min] = 1.45

Example 10 5,5-Dimethyl-3-[5-(propane-1-sulfonyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

This product was prepared according to the procedure described for example 9 using 120 mg 2-amino-5-N-propylsulphonylbenzimidazole.  
Yield 43.5 mg  
MS(ES+) m/e = 441.15  
HPLC Retention time [min] = 0.96

Example 11 5,5-Dimethyl-3-(5-phenoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

~~46~~  
46

This product was prepared according to the procedure described for example 9 using 113mg 5-phenoxy-1h-benzoimidazol-2-ylamine Yield 30 lmg

MS(ES+) m/e = 427 16

5 HPLC Retention time [min] = 1 31

Example 12 5,5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-quinolin-3-yl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

This product was prepared according to the procedure described for example 9 using 72mg 3-aminoquinoline

10 Yield 32 2mg

MS(ES+) m/e = 346 14

HPLC Retention time [min] = 0 96

Example 13 3-[5-(2-Chloro-6-fluoro-benzylsulfanyl)-2H-1,2,4-triazol-3-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-

15 imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

This product was prepared according to the procedure described for example 9 using 129mg 3-[(2-chloro-6-fluorobenzyl)sulfanyl]-1h-1,2,4-triazol-5-amine

Yield 37 4mg

20 MS(ES+) m/e = 460 09

HPLC Retention time [min] = 1 24

Example 14 5,5-Dimethyl-3-(5-morpholin-4-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

25 This product was prepared according to the procedure described for example 9 using 84 6mg 3-amino-5-morpholino-1,2,4-triazole Yield 50 8mg

MS(ES+) m/e = 371 17

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.70 (d, 2H) 7.55 (d, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.65 (m, 4H) 3.22 (m, 4H) 1.58 (s, 6H)

Example 15 5,5-Dimethyl-3-(5-morpholin-4-yl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

This product was prepared according to the procedure described for example 9 using 841 mg 5-morpholin-4-yl-1,3,4-oxadiazol-2-ylamine Yield 133 mg

MS(ES+) m/e = 372.16

HPLC Retention time [min] = 0.75

Example 16 3-(2,2-Dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-7-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

This product was prepared according to the procedure described for example 9 using 966 mg 7-amino-2,2-dimethyl-benzo[1,3]dioxin-4-one Yield 33 mg

MS(ES+) m/e = 395

HPLC Retention time [min] = 1.15

Example 17 5,5-Dimethyl-3-(4-methyl-thiazol-2-yl)-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

To a solution of 344 mg di-imidazol-1-yl-methanone and 100 mg imidazole in 6 ml tetrahydrofuran a solution of 320 mg 2-amino-4-methyl-thiazole in 1 ml tetrahydrofuran was slowly added at 0°C. After stirring at 0°C for 1 hour 320 mg 2-methyl-2-[(quinolin-4-ylmethyl)-amino]-propionic acid methyl ester were added and the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. After 2 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 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) Lyophilization  
5 of the solution yielded a white solid  
Yield 575 mg

MS(ES+) m/e = 367

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 9.03 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)  
10 H)

Example 18 5,5-Dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-3-(4-trifluoromethyl-thiazol-2-yl)-imidazolidine-2,4-dione

This compound was prepared in analogy to example 17 by  
15 using 300 mg of the corresponding heteroarylamine instead of 2-amino-4-methyl-thiazole Yield 45mg

MS(ES+) m/e = 421

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.97 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 5.26 (s, 2H), 1.50 (s, 6H)  
20 H)

Example 19 3-(4-tert-Butyl-thiazol-2-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

This compound was prepared in analogy to example 17 by  
using 300 mg of the corresponding heteroarylamine instead  
25 of 2-amino-4-methyl-thiazole Yield 246mg

MS(ES+) m/e = 409

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.97 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.30 (s, 9H)  
30 H)

Example 20 5,5-Dimethyl-3-(5-methyl-thiazol-2-yl)-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4- dione

This compound was prepared in analogy to example 17 by using 300 mg of the corresponding heteroarylamine instead of 2-amino-4-methyl-thiazole Yield 195mg

MS(ES+) m/e = 367

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.99 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.16 (d, 1H); 7.95 (t, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)

Example 21 3-(5-Isopropyl-thiazol-2-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4- dione

This compound was prepared in analogy to example 17 by using 300 mg of the corresponding heteroarylamine instead of 2-amino-4-methyl-thiazole 2-Amino-isopropyl-1,3-thiazole was prepared according to a procedure published by Paolo Pevarello et al., US Patent application 2003134836

Yield 204 mg

MS(ES+) m/e = 395

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.97 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.26 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.30 (d, 6H)

Example 22 3-(5-Cyclopropyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The following compound was prepared in analogy to example 17 by using 300 mg 5-cyclopropyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-ylamine instead of 2-amino-4-methyl-thiazole The resulting crude product was purified in addition by flash

chromatography on silica gel with a dichloro-methane/  
methanol gradient Yield 65 mg

MS(ES+) m/e = 390

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.94 (d, 1H) 8.29 (d,  
5 1H), 8.13 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.76 (t, 1H) 7.68 (d,  
1H) 6.15 (s, 1H) 5.20 (s, 2H), 3.63 (s, 3H) 1.87 (m,  
1H) 1.47 (s, 6H), 0.87 (m, 2H) 0.65 (m, 2H)

Example 23 - 3-(5-tert-Butyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,5-  
dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4- dione

10 To a solution of 426 mg triphosgene in 2 ml toluene at -  
20°C 200 mg 5-tert-butyl-2H-pyrazol-3-ylamine in 1 ml  
toluene were added and the mixture was stirred for 1 hour  
at room temperature Afterwards the reaction mixture was  
15 heated for 1 hour at 80°C After removal of the solvent  
under reduced pressure the residue was dissolved in 2 ml  
tetrahydrofuran and 371 mg 2-methyl-2-[(quinolin-4-  
ylmethyl)-amino]-propionic acid methyl ester in 1 ml  
toluene were added The resulting solution was stirred  
for 1 hour at room temperature and then heated for 2  
20 hours at 80°C After cooling to room temperature the  
solid that separated was filtered off and the filtrate  
was purified by preparative HPLC (C18 reverse phase  
column, elution with a water/ acetonitrile gradient with  
0.1% trifluoroacetic acid) Lyophilization of the  
25 solution yielded a solid, which was further purified by  
flash chromatography with a n-heptane/ ethylacetate  
gradient The fractions containing the product were  
evaporated to yield a white solid  
Yield 8 mg

30 MS(ES+) m/e = 392

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 13.80 (s, 1H) 8.89 (d, 1H), 8.27 (d, 1H) 8.09 (d, 1H), 7.83 (t, 1H) 7.72 (t, 1H) 7.55 (d, 1H) 6.13 (s, 1H), 5.13 (s, 2H) 1.41 (s, 6H) 1.30 (s, 9 H)

5 Example 24 - 3-(1-Acetyl-1H-indol-5-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

a) N-Acetyl-5-nitroindole was prepared according to a procedure published Allan E. Hydorn, J. Org. Chem., 1967, 32(12) 4100-4101 by using 1 g 5-nitroindole

10 b) N-Acetyl-5-aminoindole A mixture of 840 mg N-acetyl-5-nitroindole, 100 mg of 10% palladium on barium sulphate and 10 ml ethanol was stirred for 2 hours under hydrogen atmosphere. The mixture was filtered through a chem elut cartridge and the compound was eluted with ethanol. After  
15 concentration under reduced pressure the residue was purified by preparative HPLC (C18 reverse phase column, elution with a water/ acetonitrile gradient with trifluoroacetic acid). Lyophilization of the solution yielded a white solid. Yield 590 mg MS(ES+) m/z = 204

20 As a side product of the above hydrogenation 160 mg (5-amino-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone were obtained. Yield 160 mg MS(ES+) m/z = 154

c) The title compound was prepared in analogy to Example 17 by using 300 mg N-acetyl-5-aminoindole instead of 5-nitroindole.

25 amino-4-methyl-thiazole. The resulting crude product was purified in addition by flash chromatography on silica gel with a dichloro-methane/ methanol gradient. Yield 130 mg

MS(ES+) m/z = 427

30 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.90 (d, 1H) 8.43 (d, 1H), 8.29 (d, 1H) 8.10 (d, 1H) 7.96 (d, 1H), 7.85 (t,

1H) 7.73 (m, 2H) 7.68 (d, 1H) 7.42 (d, 1H) 6.85 (d, 1H) 5.18 (s, 2H) 2.69 (s, 3H) 1.46 (s, 6 H)

Example 25 - 3-(1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

5 a) 1-(5-amino-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone was by catalytic reduction of N-acetyl-5-nitroindole as described in example 24

b) The title compound was prepared in analogy to example 17 by using 160 mg 1-(5-amino-2,3-dihydro-indol-1-yl)-  
10 ethanone as starting material. In this case the product was purified in addition by flash chromatography on silica gel with a ethylacetate / ethanol gradient. Yield 9 mg

MS(ES+) m/e = 429

15 1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) d = 8.88 (d, 1H) 8.25 (d, 1H), 8.10 (m, 2H) 7.83 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, 1H) 5.13 (s, 2H) 4.15 (t, 2H), 3.19 (t, 2H) 2.18 (s, 3H), 1.43 (s, 6 H)

Example 26 3-(1H-Indol-5-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione  
20

To a solution of 20 mg 3-(1-acetyl-1H-indol-5-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione in 1 ml ethanol 2.6 mg potassium hydroxide were added and the resulting mixture was stirred for 1 hour at room  
25 temperature. The product was isolated by filtration, dissolved in 2 ml acetonitrile and 5 ml water and lyophilized to yield a white solid. Yield 9 mg

MS(ES+) m/e = 385

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) d = 11.30 (s, 1H) 8.88 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.82 (t, 1H) 7.70 (t,  
30

1H) 7.61 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 1.44 (s, 6H)

Example 27 - 3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-

5 imidazolidine-2,4-dione

1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone

was prepared according to a procedure published by Daniel Elbaum et al Patent Application US 6114365

The title compound was prepared in analogy to example 17  
10 by using 100 mg 1-(6-amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone instead of 2-amino-4-methyl-thiazole. Yield 28 mg

MS(ES+) m/e = 457

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS)  $\delta$  = 8.97 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.35 (s, 6H)

Example 28 - 3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione  
20

230 mg 3-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione were dissolved in 5 ml water and 5 ml of an aqueous 2 N solution of hydrochloric acid in a process vial  
25 After sealing with a teflon septum the vial was placed in the microwave cavity and the reaction mixture was stirred for 15 minutes at 120°C by microwave-assisted heating (Emrys Optimizer, Personal Chemistry). The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified  
30 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

MS(ES+) m/e = 414

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.97 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.78 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.28 (s, 6H)

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, 4μ, 80Å) columns. UV data have been recorded at 220 nm and at 254 nm. For gradient separation, H<sub>2</sub>O+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<sup>-1</sup>.

The examples 29 to 70 whose preparation follows are new products of formula (I) as defined above and illustrate the present invention without, however, limiting it.

Hereafter is described the general procedure for the

synthesis of example 29 to  
 Steps A and B  
 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 small 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 N<sub>3</sub> and 4.3 mmol of 2-amino-2-methyl-propionic acid methyl ester acid hydrochloride are added and the resulting mixture is stirred until completion of the reaction. After the 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 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.

## Step D

0,317 mmol of the hydantoin 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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> the resulting mixture is heated to reflux for 3 h. After 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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and 0,012 mmol Xanthphos and 0,01 mmol Pd(OAc)<sub>2</sub> the resulting mixture is heated to 120°C for 4 to 12 h. The reaction is monitored by TLC. After completion of the reaction the mixture is filtered, the solvent evaporated and the residue subjected to chromatography on a HPLC system. Yields are between 9% and 65%.

## Step F

0,39 mmol of the product of step 4 and 0,43 mmol of the corresponding acid are dissolved in 5 ml of DMF, 0,09 mmol of Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> and 0,9 ml of 1N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 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 chromatography on a HPLC system  
5 Yields are between 20% and 70%

#### Example 29

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyrazin-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-  
10 imidazolidine-2,4-dione

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E with 2-aminopyrazine

M+H<sup>+</sup> measured = 500 24

15 LC/MS retention time [min] = 1 33

#### Example 30

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-  
20 imidazolidine-2,4-dione

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E with 3-aminopyridine

M+H<sup>+</sup> measured = 499 25

25 LC/MS retention time [min] = 1 36

#### Example 31

3-(5-tert-Butyl-isoxazol-3-yl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyrazin-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-  
30 2,4-dione

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

-M+H<sup>+</sup> measured = 436 22

LC/MS retention time [min] = 1 28,

#### Example 32

5 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-tert-Butyl-isoxazol-3-ylamine in step A and using steps, B, C, D and E with 4-aminopyridine

10 M+H<sup>+</sup> measured = 435 22

LC/MS retention time [min] = 1 34

#### Example 33

15 3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione compound with trifluoroacetic acid

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E

20 with 4-aminopyridine

M+H<sup>+</sup> measured = 499 25

LC/MS retention time [min] = 1 23

#### Example 34

25 3-{4-[3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-1,1-dimethyl-urea

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E  
30 with N,N-dimethylurea

M+H<sup>+</sup> measured = 493 26

LC/MS retention time [min] = 1 26

## Example 35

3-{4-[3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-1,1-dimethyl-urea

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E with N,N-dimethylurea

M+H<sup>+</sup> measured = 493 26

10 LC/MS retention time [min] = 1 26

## Example 36

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-(2-chloro-pyridin-4-ylmethyl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C and D

M+H<sup>+</sup> measured = 441 17

LC/MS retention time [min] = 1 95

20

## Example 37

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

25 Starting from 5-tert-Butyl-isoxazol-3-ylamine in step A and using steps, B, C, D and E with 3-aminopyridine

M+H<sup>+</sup> measured = 435 22

LC/MS retention time [min] = 1 34

30 Example 38

3-(2-Acetyl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

Starting from 1-(7-Amino-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E with 4-aminopyridine

M+H<sup>+</sup> measured = 513.26

LC/MS retention time [min] = 1.22

10 Example 39

N-{4-[3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-3-methoxy-benzamide

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E with 3-methoxybenzamide

M+H<sup>+</sup> measured = 556.26

LC/MS retention time [min] = 1.52

20 Example 40

N-{4-[3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-4-methoxy-benzamide

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E with 4-methoxybenzamide

M+H<sup>+</sup> measured = 556.26

LC/MS retention time [min] = 1.47

30 Example 41

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-[2-(2,6-dimethoxy-pyrimidin-4-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E  
5 with 2,6-Dimethoxy-pyrimidin-4-ylamine

M+H<sup>+</sup> measured = 560 26

LC/MS retention time [min] = 1 21

10 Example 42

N-{4-[3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-4-methoxy-benzamide

50 mg of example 40 are dissolved in 5 ml of ethanol and  
15 5 ml of HCl conc Are added The resulting mixture is heated to 50°C and stirred for 4 hours The solvent is evaporated in vacuo and the product collected

M+H<sup>+</sup> measured = 514 25

LC/MS retention time [min] = 1 21

20

Example 43

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-[2-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

25 Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E with 2,5-Dimethyl-2H-pyrazol-3-ylamine

M+H<sup>+</sup> measured = 516 26

LC/MS retention time [min] = 1 39

30

Example 44

N-{4-[3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-2-methoxy-isonicotinamide

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E with 3-methoxybenzamide

M+H<sup>+</sup> measured = 557 24

LC/MS retention time [min] = 1 76

#### 10 Example 45

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-[2-(4-methoxy-phenylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione; compound with trifluoro-acetic acid

15 Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E with 4-methoxyaniline

M+H<sup>+</sup> measured = 528 25

LC/MS retention time [min] = 1 57

20

#### Example 46

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-[2-(2,6-dimethyl-pyrimidin-4-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione compound with trifluoro-acetic acid

25

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E with 2,6-Dimethyl-pyrimidin-4-ylamine

M+H<sup>+</sup> measured = 528 26

30

LC/MS retention time [min] = 1 39

#### Example 47

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-[2-(thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione, compound with trifluoro-acetic acid

5 Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E with 2-aminothiazole

M+H<sup>+</sup> measured = 505 2

LC/MS retention time [min] = 1 37

10

#### Example 48

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione, compound with

15 trifluoro-acetic acid

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E with 3,4,5-trimethoxyaniline

M+H<sup>+</sup> measured = 588 27

20 LC/MS retention time [min] = 1 52

#### Example 49

4-{4-[3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-N,N-dimethyl-benzamide, compound with

25 trifluoro-acetic acid

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and F with 4-(N,N-DIMETHYLAMINOCARBONYL)PHENYLBORONIC ACID

30 M+H<sup>+</sup> measured = 554 27

LC/MS retention time [min] = 1 3

## Example 50

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyrimidin-4-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione compound with trifluoro-acetic  
5 acid

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E with 4-aminopyrimidine

M+H<sup>+</sup> measured = 500 24

10 LC/MS retention time [min] =1 34

## Example 51

N-{4-[3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-3-methoxy-benzamide  
15

Starting from example 44 using the same procedure as described for example 42

M+H<sup>+</sup> measured = 514 24

LC/MS retention time [min] =1 26

20

## Example 52

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

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

M+H<sup>+</sup> measured = 452 19

LC/MS retention time [min] =1 22

30

## Example 53

3-(5-tert-Butyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-1-(2-chloro-  
pyridin-4-ylmethyl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione  
Starting from 2-AMINO-5-TERT-BUTYL-1,3,4-THIADIAZOLE in  
step A and using steps, B, C and D

5 M+H<sup>+</sup> measured = 393 11

LC/MS retention time [min] = 1 59

#### Example 54

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-  
10 dimethyl-1-[2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-pyridin-4-  
ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione, compound with  
trifluoro-acetic acid

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-  
1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E  
15 with 2,2,2-Trifluoroethylamine

M+H<sup>+</sup> measured = 504 22

LC/MS retention time [min] = 1 49

#### Example 55

20 3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dime- -  
1-[2-(pyridin-4-ylamino)- pyridin-4-yl- -  
imidazolidine-2,4-dione

Starting from example 33 using the same procedu e  
described for example 42

25 M+H<sup>+</sup> measured = 457 23

LC/MS retention time [min] = 1 04

#### Example 56

3-(4-[3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-  
30 yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo- imidazolidin-1-ylmethyl]-  
pyridin-2-ylamino)-benzoic acid ethyl ester, compound  
with trifluoro-acetic acid

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E with ethyl-3-aminobenzoate

M+H<sup>+</sup> measured = 570 27

5 LC/MS retention time [min] = 1 42

#### Example 57

3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-[2-(4-methoxy-phenylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

50 mg of example 40 are dissolved in 5 ml of ethanol and 5 ml of HCl conc are added. The resulting mixture is heated to 50°C and stirred for 4 hours. The solvent is evaporated in vacuo and the product collected.

15 M+H<sup>+</sup> measured = 486 25

LC/MS retention time [min] = 1 24

#### Example 58

3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-[2-(2,6-dimethyl-pyrimidin-4-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

Starting from example 46 using the same procedure as described for example 42

M+H<sup>+</sup> measured = 486 26

25 LC/MS retention time [min] = 1 02

#### Example 59

3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and F

with 4-methoxyphenyl boronic acid The resulting 3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione is subjected to the same reaction conditions as described in example 42

M+H+ measured = 471 24

LC/MS retention time [min] = 1 29

#### Example 60

10 4-(4-[3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl)-N,N-dimethyl-benzamide

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and F

15 with 4-methoxyphenyl boronic acid The resulting 3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)-pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione is subjected to the same reaction conditions as described in example 42

20 M+H+ measured = 512 27

LC/MS retention time [min] = 1 09

#### Example 61

3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-[2-(thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

25 Starting from example 47 using the same procedure as described for example 42

M+H+ measured = 462 18

30 LC/MS retention time [min] = 1 12

#### Example 62

3-{4-[3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-ylamino}-N,N-dimethyl-benzamide

Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and E with 3-Amino-N,N-dimethyl-benzamide

M+H<sup>+</sup> measured = 569 29

LC/MS retention time [min] = 1 26

10 Example 63

3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyrazin-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

Starting from example 29 using the same procedure as described for example 42

M+H<sup>+</sup> measured = 458 23

LC/MS retention time [min] = 0 95

Example 64

20 3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-[2-(pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

Starting from example 30 using the same procedure as described for example 42

25 M+H<sup>+</sup> measured = 457 24

LC/MS retention time [min] = 1

Example 65

30 3-{4-[3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-ylamino}-N,N-dimethyl-benzamide

Starting from example 62 using the same procedure as described for example 42

M+H<sup>+</sup> measured = 527 28

LC/MS retention time [min] = 1 02

5

Example 66

5,5-Dimethyl-1-[2-(pyrazin-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-3-(1,3,3-trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-imidazolidine-2,4-dione

- 10 Starting from 1,3,3-Trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamine in step A and using steps, B, C, D and E with 2-aminopyrazine

M+H<sup>+</sup> measured = 472 25

LC/MS retention time [min] = 1 26

15

Example 67

3-{4-[5,5-Dimethyl-2,4-dioxo-3-(1,3,3-trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl}-1,1-dimethyl-urea

- 20 Starting from 1,3,3-Trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamine in step A and using steps, B, C, D and E with N,N-dimethylurea

M+H<sup>+</sup> measured = 465 26

LC/MS retention time [min] = 1 29

25

Example 68

3-{4-[3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-ylamino}-benzoic acid

- 30 50 mg of example 56 are dissolved in 5 ml EtOH and treated with 1 ml of 1N NaOH. The resulting mixture is

heated to 50°C for two hours, the solvent is removed in vacuo and the product is collected

M+H<sup>+</sup> measured = 542.24

LC/MS retention time [min] = 1.3

5

#### Example 69

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-[2-(4-dimethylamino-phenyl)pyridin-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

10 Starting from 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in step A and using steps, B, C, D and F with 4-N,N-DIMETHYLAMINOPHENYLBORONIC ACID

M+H<sup>+</sup> measured = 526.28

LC/MS retention time [min] = 1.4

15

#### Example 70

3-{4-[5,5-Dimethyl-2,4-dioxo-3-(1,3,3-trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-imidazolidin-1-ylmethyl]pyridin-2-ylamino}-benzoic acid

20 Starting from 1,3,3-Trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamine in step A and using steps, B, C, D and E with Ethyl-3-aminobenzoate. The resulting 3-{4-[5,5-Dimethyl-2,4-dioxo-3-(1,3,3-trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-imidazolidin-1-ylmethyl]pyridin-2-ylamino}-benzoic acid ethyl ester is treated as described for example 68 to obtain example 70

M+H<sup>+</sup> measured = 514.25

LC/MS retention time [min] = 1.39

#### 30 Example 71a

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

To a solution of 838 mg di-imidazol-1-yl-methanone and 58 mg imidazole in 10 ml tetrahydrofuran a solution of 880 mg 1-(6-amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone in 5 ml tetrahydrofuran was slowly added at 0°C  
5 After stirring at 0°C for 90 minutes 0.60 ml triethylamine and 661 mg 2-amino-2-methyl-propionic acid methyl ester hydrochloride were added and the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. After 2 hours stirring at room temperature the solution was  
10 heated for 6 hours at 70°C. After cooling to room temperature the solvent of the mixture was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a n-heptane/ethylacetate gradient. The fractions containing the  
15 product were combined and evaporated to yield a white solid.

Yield 920 mg

M+H<sup>+</sup> measured = 316

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.50 (s, 1H), 7.93 (s  
20 1H), 7.33 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.33 (s, 6H)

#### Example 71

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-(2-  
25 amino-pyridin-4-ylmethyl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

To a suspension of 630 mg diphenylphosphino-polystyrene (resin-bound triphenylphosphine, loading 2.2 mmol/g) and 157 mg (2-amino-pyridin-4-yl)-methanol in 5 ml  
30 tetrahydrofuran 301 mg diisopropyl azodicarboxylate were slowly added by a syringe. After 5 minutes of stirring at room temperature a solution of 100 mg 3-(1-acetyl-3,3-

dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione in 0.5 ml tetrahydrofuran was added. The resulting mixture was stirred for 16 hours. After removing of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a dichloro-methane/methanol gradient. The solvent was removed under reduced pressure and the residue 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. The product was obtained as its trifluoroacetic salt. Yield: 3 mg.

M+H<sup>+</sup> measured = 422

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS):  $\delta$  = 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.34 (s, 6H).

#### Example 72a

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-ylmethyl)-imidazolidine-2,4-dione

To a solution of 50 mg 3-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione in 1 ml N,N-dimethylformamide, 4 mg sodium hydride were added. After 5 minutes stirring at room temperature, 138 mg of a 30% solution of 4-(bromomethyl)-2-(methylthio)pyrimidine were added. The resulting mixture was stirred for 16 hours at room temperature. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a

dichloro-methane/methanol gradient The fractions  
containing the product were combined and evaporated to  
yield a white solid  
Yield 43 mg

5 M+H<sup>+</sup> measured = 554

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.58 (d, 1H), 8.00 (s,  
1H), 7.35 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.54 (s,  
2H), 3.91 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.43 (s,  
6H), 1.33 (s, 6H)

10

#### Example 72

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-(2-  
amino-pyrimidin-4-ylmethyl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-  
2,4-dione

15 40 mg 3-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-  
yl)-5,5-dimethyl-1-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-  
ylmethyl)-imidazolidine-2,4-dione were dissolved in 2 ml  
dichloromethane and 30 mg 3-chloro-perbenzoic acid were  
added. After stirring at room temperature for 1 hour the  
20 reaction mixture was treated with water. The organic  
layer was dried over anhydrous sodium sulfate. After  
filtration and concentration of the solvent under reduced  
pressure the residue was dissolved in a mixture of 1 ml  
dioxane and 1 ml of an aqueous 30% solution of ammonia in  
25 a process vial. After sealing with a teflon septum the  
vial was placed in the microwave cavity and the reaction  
mixture was stirred for 30 minutes at 120°C by microwave-  
assisted heating (Emrys Optimizer, Personal Chemistry).  
The solvent was removed under reduced pressure and the  
30 residue purified by flash chromatography on silica gel  
with a dichloro-methane/methanol gradient. After  
evaporation of the combined fractions the residue was

dissolved in a mixture of 2 ml acetonitrile and 5 ml water. Lyophilization of the solution yielded a white solid.

Yield 11.2 mg

5 M+H<sup>+</sup> measured = 423

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.17 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.60 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.33 (s, 6H)

10

#### Example 73

3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

15 A suspension of 100 mg 3-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione, 516 mg cesium carbonate and 80 mg 4-bromomethyl-pyridine hydrobromide in 2 ml N,N-dimethylformamide was stirred for 4 hours at 80°C. 250 mg cesium carbonate and 40 mg 4-bromomethyl-pyridine hydrobromide were added and  
20 the reaction mixture was stirred for further 2 hours at 80°C. After addition of 150 mg cesium carbonate and 15 mg 4-bromomethyl-pyridine hydrobromide the mixture was stirred once more for 2 hours at 80°C. After cooling to room temperature that separated was filtered off and the  
25 filtrate was purified 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 108.5 mg

30 M+H<sup>+</sup> measured = 407

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.72 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.78 (s,

2H), 3.93 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.33 (s, 6H)

#### Example 74

5 3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione  
45 mg 3-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione were dissolved in a mixture of 0.5 ml dioxane and  
10 0.5 ml of an aqueous 1 N solution of hydrochloric acid in a process vial. The vial was sealed with a teflon septum and placed in the microwave cavity. The reaction mixture was stirred for 15 minutes at 120°C by microwave-assisted heating (Emrys Optimizer, Personal Chemistry). After  
15 removal of the solvent under reduced pressure 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 containing the product yielded a white solid  
20 that was treated with an aqueous saturated solution of sodium hydrogen carbonate and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. Filtration and concentration of the solvent under reduced pressure yielded a white solid.  
25 Yield 58 mg  
M+H+ measured = 365  
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS)  $\delta$  = 8.75 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.26 (s, 6H)

30

#### Example 75

1-(2-Amino-pyrimidin-4-ylmethyl)-3-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

The following compounds were prepared in analogy to example A003403576 by using 45 mg 3-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-(2-amino-pyrimidin-4-ylmethyl)-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione as starting material

Yield 30 mg

10 M+H<sup>+</sup> measured = 381

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.25 (d, 1H) 7.18 (d, 1H) 6.75 (m, 2H) 6.71 (s, 1H), 4.49 (s, 2H) 3.31 (s, 2H) 1.42 (s, 6H), 1.27 (s, 6H)

15 Example 76a

1,3,3-Trimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-1H-indole

To a solution of 400 mg 3,3-dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-1H-indole in 4 ml N,N-dimethylformamide 350 mg potassium tert-butoxide and 443 mg iodomethane were added at 0°C

20 After stirring for 1 hour the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in a mixture of dichloro-methane and water. The organic layer was dried over sodium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with a hexane/ethyl acetate gradient. The fractions containing the product were evaporated to yield a white solid.

Yield: 110 mg

M+H<sup>+</sup> measured =

30 1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 7.50 (d, 1H) 7.23 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.27 (s, 6H)

## Example 76b

## 1,3,3-Trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamine

A mixture of 100 mg 1,3,3-trimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-1H-indole, 15 mg of 10% palladium on carbon and 2 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 ethanol. After concentration under reduced pressure the residue was directly subjected to the subsequent reaction without further purification.

Yield 90 mg

M+H<sup>+</sup> measured =

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS)  $\delta$  = 6.61 (d, 1H), 5.85 (dd, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.15 (s, 6H).

## Example 76c

## 3,3-Dimethyl-2,6-dinitro-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazole 1,1-dioxide

A solution of 5 g 3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazole 1,1-dioxide in a mixture of 2 ml sulfuric acid and 2 ml nitric acid was stirred at room temperature. After 48 hours stirring 2 ml nitric acid were added and the solution was stirred for further 25 hours at room temperature. The mixture was added to ice water and the resulting precipitation was collected by filtration and washed with additional water. The residue was coevaporated twice with 50 ml toluene.

Yield 6.54 g

M+H<sup>+</sup> measured = 288

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS)  $\delta$  = 9.19 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 1.93 (s, 6H).

## Example 76d

3,3-Dimethyl-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1,2-benzothiazol-6-ylamine

- 5 A mixture of 7.8 g 3,3-dimethyl-2,6-dinitro-2,3-dihydro-1,2-benzothiazole 1,1-dioxide, 1.18 g of 10% palladium on carbon, 60 ml of a 8 N solution of hydrochloric acid in methanol and 240 ml methanol was stirred for 2 hours under a hydrogen atmosphere. Then further 0.5 g of 10%  
10 palladium on carbon were added and the suspension was stirred for 16 hours under a hydrogen pressure of 1.5 bar. The mixture was filtered through a chem elut cartridge and the compound was eluted with additional methanol. After concentration under reduced pressure the  
15 residue was partitioned between ethyl acetate and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate. The organic layer was dried over sodium sulfate and after filtration the clear solution was evaporated to yield a white solid.

- 20 Yield 2.94 g

M+H<sup>+</sup> measured = 212

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 7.53 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 1.78 (s, 6H)

- 25 Example 76e

3-(3,3-Dimethyl-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1,2-benzothiazol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- To a solution of 466 mg diphosgene in 5 ml dichloro-  
30 ethane at -20°C 200 mg 3,3-dimethyl-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1,2-benzothiazol-6-ylamine in 2 ml dichloro-ethane were added and the mixture was stirred

62

for 1 hour at room temperature Afterwards the reaction mixture was heated for 1 hour at 60°C After removal of the solvent under reduced pressure the reaction mixture was diluted with dichloro-methane and 10 ml of a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate were added The organic layer was dried over sodium sulfate After filtration and evaporation the residue was dissolved in 5 ml tetrahydrofuran and 243 mg 2-methyl-2-[(quinolin-4-ylmethyl)-amino]-propionic acid methyl ester in 3 ml tetrahydrofuran were added The resulting solution was stirred for 2 hours at room temperature After removal of the solvent under reduced pressure the solid was suspended in 10 ml dichloro-methane The precipitate was collected by filtration and purified by flash chromatography on silica gel with a dichloro-methane/ methanol gradient The fractions containing the product were combined and evaporated to yield a white solid

Yield 10 mg

M+H<sup>+</sup> measured =

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.87 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.68 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.48 (s, 6H)

25

Example 77

5,5-Dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-3-(1,3,3-trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-imidazolidine-2,4-dione

The following compound was prepared in analogy to example A003410455 by using 90 mg 1,3,3-trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamine as starting material The purification was performed by using flash chromatography on silica gel

with a n-heptane/ethyl acetate gradient. The fractions containing the product were combined and evaporated to yield a white solid.

Yield 18 mg

5 M+H<sup>+</sup> measured = 429

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS)  $\delta$  = 8.88 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.27 (s, 6H).

#### Example 78a

2-(2,4-Dinitro-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester

15 A solution of 1 g 2-methyl-2-phenyl-propionic acid ethyl ester in a mixture of 14 ml sulfuric acid and 1 ml nitric acid was stirred at room temperature for 4 hours. The mixture was added to ice water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and dried over anhydrous sodium sulfate. Filtration and concentration of the solvent under reduced pressure yielded a yellow solid. The residue was purified by column chromatography on silica gel with a n-heptane/dichloromethane gradient. The fractions containing the product were combined and evaporated to yield a yellow solid.

20 Yield 560 mg

M+H<sup>+</sup> measured =

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS)  $\delta$  = 8.69 (d, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 4.02 (q, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.12 (t, 3H).

## Example 78b

## 6-Amino-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

A mixture of 560 mg 2-(2,4-dinitro-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester, 31 mg of 10% palladium on carbon and 10 ml methanol was stirred for 2 hours under a hydrogen atmosphere. The mixture was filtered through a chem elut cartridge and the compound was eluted with additional methanol. After concentration under reduced pressure the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a dichloro-methane/ methanol gradient. The fractions containing the product were combined and evaporated to yield a white solid. Yield 250 mg.

M+H<sup>+</sup> measured =

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 10.00 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.12 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 1.15 (s, 6H).

## Example 78c

3-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione  
To a solution of 110 mg di-imidazol-1-yl-methanone and 6 mg imidazole in 2 ml tetrahydrofuran a solution of 100 mg 6-amino-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one in 1 ml tetrahydrofuran was slowly added at 0°C. After stirring at 0°C for 30 minutes and 1 hour at room temperature 103 mg 2-methyl-2-[(quinolin-4-ylmethyl)-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 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) Lyophilization of the solution yielded a white solid, that was purified in addition by flash chromatography on silica gel with a dichloro-methane/methanol gradient. The fractions containing the product were combined and evaporated to yield a white solid.

Yield 7.5 mg

M+H<sup>+</sup> measured = 429

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 10.50 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.29 (s, 6H)

#### Example 79a

3,3-Dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazole 1,1-dioxide

To a solution of 1 g 3,3-dimethyl-2,6-dinitro-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazole 1,1-dioxide in 10 ml sulfuric acid at 0°C 0.41 g anisole were added and the mixture was stirred for 30 minutes at 0°C. Then the reaction mixture was added to ice water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration and concentration of the solvent under reduced pressure the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a n-heptane/ ethyl acetate gradient. The fractions containing the product were combined and evaporated to yield a yellow solid.

Yield 0.74 g

M+H<sup>+</sup> measured = 243

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.56 (s, 1H) 8.52 (d, 1H), 8.37 (s, 1H) 8.02 (d, 1H), 1.58 (s, 6H)

#### Example 79b

5 2,3,3-Trimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazole  
1,1-dioxide

To a solution of 200 mg 3,3-dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-  
1,2-benzisothiazole 1,1-dioxide in 2 ml N,N-  
dimethylformamide 19.8 mg sodium hydride were added at  
10 0°C. After stirring at 0°C for 10 minutes 176 mg  
iodomethane were added. The reaction mixture was allowed  
to warm up to room temperature and stirred for 2 hours.  
After removal of the solvent under reduced pressure the  
residue was purified by flash chromatography on silica  
15 gel with a n-heptane/ ethyl acetate gradient. Evaporation  
of the combined fractions yielded a white solid.  
Yield 195 mg

M+H<sup>+</sup> measured = 257

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.70 (s, 1H) 8.58 (dd,  
20 1H), 8.13 (d, 1H), 2.79 (s, 3H) 1.53 (s, 6H)

#### Example 79c

2,3,3-Trimethyl-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1,2-  
benzisothiazol-6-ylamine

25 A mixture of 190 mg 2,3,3-trimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-  
1,2-benzisothiazole 1,1-dioxide, 24 mg of 10% palladium  
on carbon and 10 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  
30 additional methanol. Concentration of the filtrate under  
reduced pressure yielded a white solid.  
Yield 160 mg

M+H<sup>+</sup> measured = 227

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 7.33 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.36 (s, 6H)

5

Example 79d

5,5-Dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-3-(2,3,3-trimethyl-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1,2-benzisothiazol-6-yl)-imidazolidine-2,4-dione

- 10 To a solution of 142 mg di-imidazol-1-yl-methanone and 8 mg imidazole in 6 ml tetrahydrofuran a solution of 165 mg 2,3,3-trimethyl-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1,2-benzisothiazol-6-ylamine in 1 ml tetrahydrofuran was slowly added at 0°C. After stirring at 0°C for 30 minutes and at room temperature for 1 hour 132 mg 2-methyl-2-[(quinolin-4-ylmethyl)-amino]-propionic acid methyl ester were added and the reaction mixture was stirred for 16 hours at room temperature. Then the solution was heated for 3 hours at 70°C. After cooling to room temperature
- 20 the solvent of the mixture was 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). Lyophilization of the solution yielded a white solid that
- 25 was partitioned between ethyl acetate and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate. The organic layer was dried over sodium sulfate and after filtration the clear solution was evaporated to yield a residue, that was dissolved in a mixture of 10 ml
- 30 acetonitrile and 5 ml water. Lyophilization yielded a white foam.

Yield 27 mg

M+H<sup>+</sup> measured = 479

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS)  $\delta$  = 8.87 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.69 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.47 (s, 6H)

#### Starting materials

Synthesis of 2-chloro-4-chloromethylpyridine  
 10 10g of 2-chloro-4-methylpyridine are dissolved in 50 ml of CH<sub>3</sub>CN 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  
 15 treated with 100ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with water 2 times. The organic phases are collected, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the residue obtained after evaporation of the solvent is distilled (80°C, 100 mTorr). Yield 79%.

20 Synthesis of 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-ethanone is described in WO 2002066470 and WO 2004014871.

Synthesis of 1-(7-Amino-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-ethanone is carried out in analogy to the synthesis of 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone.

Example 80 5-Benzo[b]thiophen-3-ylmethyl-3(1H-indazol-5-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione  
 30 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 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 DIEA and shaken at room temperature for 15 hours. The resin was 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 20 ml of previously prepared solution made of 100 ml of 1.0 M NaCNBH<sub>3</sub> 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 10 ml methanol before allowing the resin to dry in air. In parallel, 0.591 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. 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

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:H<sub>2</sub>O and  
5 agitated for 24 hours. The resin was filtered out and washed with additional 5 ml of TFA:H<sub>2</sub>O 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.  
10 Freeze-drying of desired fractions gave 0.022 g of the intended compound.  
MS(ES+) m/e = 453

#### Example 81 PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Tablets were prepared corresponding to the following  
15 formula

|                                                                       |       |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|
| Product of Example 21                                                 | 0.2 g |
| Excipient for a finished tablet weighing                              | 1 g   |
| (details of the excipient: lactose, talc, starch, magnesium stearate) |       |

#### 20 Example 82 PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Tablets were prepared corresponding to the following formula

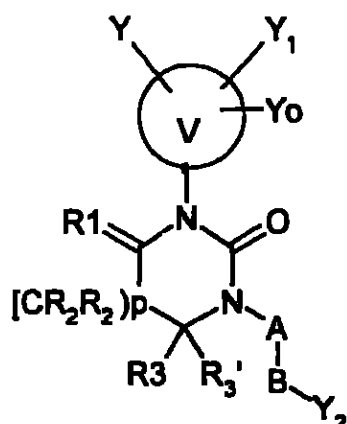
|                                                                       |       |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|
| Product of Example 27                                                 | 0.2 g |
| Excipient for a finished tablet weighing                              | 1 g   |
| (details of the excipient: lactose, talc, starch, magnesium stearate) |       |

  
25

Pharmaceutical Compositions Examples 81 and 82 above illustrate the present invention, it being understood that the same preparations can be made with other  
30 preferred products of formula (I) of the present invention, and form part of the present invention.

## CLAIMS

1) Products of formula (I)



(II)

in which

- 5 V represents an unsaturated or partially or totally saturated monocyclic or bicyclic heterocyclic 5- to 11-membered radical, containing one or more other hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, N, NR<sub>4</sub> and S, optionally substituted with one or more  
 10 substituents, which may be identical or different, chosen from the values of Y and Y<sub>1</sub>

the atom S that V can contain, being optionally oxidized by one or two oxygen,

- Y<sub>0</sub>, Y and Y<sub>1</sub>, which may be identical or different, are  
 15 such that Y<sub>0</sub> represents hydrogen or alkyl and one from among Y and Y<sub>1</sub> is chosen from OCF<sub>3</sub> -O-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub> -O-CHF<sub>2</sub> -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> SF<sub>5</sub> -S(O)<sub>n</sub>-alkyl alkyl containing 1 to 7 carbon atoms optionally substituted with one or more fluorine atoms or cycloalkyl radicals  
 20 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 fluorine 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  
 5 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, NR<sub>4</sub> and S and optionally substituted  
 10 with one or more radicals, which may be identical or  
 different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy  
 radicals phenyl, phenoxy, arylmercapto or  
 heteroarylmercapto, optionally substituted with one or  
 more radicals, which may be identical or different,  
 15 chosen from fluorine atoms and alkyl and alkoxy radicals,  
 and the other from among Y and Y<sub>1</sub> is chosen from these  
 same values and in addition from the following values  
 hydrogen halogen, hydroxyl, oxo acyl, alkoxy nitro  
 CN NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> optionally substituted alkyl, optionally  
 20 substituted aryl and heteroaryl CF<sub>3</sub> O-alkenyl O-  
 alkynyl O-cycloalkyl S(O)n-alkenyl S(O)n-alkynyl,  
 S(O)n-cycloalkyl, free, salified or esterified carboxyl  
 and CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>

p represents the integers 0, 1 and 2,

25 R<sub>1</sub> represents O or NH

R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub> and R<sub>3</sub>', 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 R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub> and R<sub>3</sub>' 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 NR<sub>4</sub>, all these radicals optionally being substituted

5 A represents a single bond an alkylene radical an alkenyl radical, alkynyl, CO, SO<sub>2</sub>, 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 NR<sub>4</sub>, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of Y<sub>2</sub>

Y<sub>2</sub> represents hydrogen halogen, hydroxyl cyano alkyl alkoxy cycloalkyl heterocycloalkyl, aryl heteroaryl,  
15 -O-alkenyl, -O-alkynyl, -O-cycloalkyl -S(O)<sub>n</sub>-alkyl, -S(O)<sub>n</sub>-alkenyl -S(O)<sub>n</sub>-alkynyl, S(O)<sub>n</sub>-cycloalkyl COOR<sub>13</sub> -OCOR<sub>13</sub> NR<sub>5R6</sub>, CONR<sub>5R6</sub> S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>5R6</sub> -NH-CO-R<sub>13</sub> -NR<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>13</sub> NH-SO<sub>2</sub>-NR<sub>5R6</sub> -NR<sub>10</sub>-CO-NR<sub>5R6</sub> -NR<sub>10</sub>-CS-NR<sub>5R6</sub> and -NR<sub>10</sub>-COOR<sub>13</sub> all these radicals being  
20 optionally substituted,

R<sub>4</sub> represents a hydrogen atom or an alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkylCO, alkylSO<sub>2</sub> or aryl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen  
25 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

30 R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub>, which may be identical or different, are 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
- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 chosen from halogen atoms, cyano, hydroxyl, alkoxy, F, nitro, aryl, heteroaryl and heterocycloalkyl themselves optionally substituted by one or more radicals chosen among halogen, alkyl, OH or alkoxy  $-C(=O)-OR_9$ ,  $-C(=O)-R_8$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ ,  $-C(=O)-NR_{11}R_{12}$ ,  $-N(R_{10})-C(=O)-R_8$ ,  $-N(R_{10})-C(=O)-OR_9$ ,  $-N(R_{10})-C(=O)-NR_{11}R_{12}$ ,  $-N(R_{10})-S(O)_n-R_8$ ,  $-S(O)_n-R_8$ ,  $-N(R_{10})-S(O)_n-NR_{11}R_{12}$  and  $-S(O)_n-NR_{11}R_{12}$  radicals,
- all the above heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl radicals being also optionally substituted with one or
- 30 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 also optionally substituted with one or more radicals chosen from oxo and thioxo

n represents an integer from 0 to 2,

5 R8 represents alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl and heteroarylalkyl all these radicals being optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different,  
10 chosen from halogen atoms and cyano, hydroxyl, alkoxy, alkyl, CF<sub>3</sub>, nitro, phenyl and free, salified, esterified or amidated carboxyl radicals

R9 represents the values of R8 and hydrogen

R10 represents hydrogen or alkyl,

15 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, CF<sub>3</sub> nitro, phenyl  
20 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  
25 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, CF<sub>3</sub>, nitro, phenyl, phenylalkyl and free, salified, esterified or amidated  
30 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 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)

2) Products of formula (I) as defined in claim 1 in which V represents an unsaturated or partially or totally saturated monocyclic or bicyclic heterocyclic 5- to 11-membered radical, containing one or more other hetero  
10 atoms, which may be identical or different, chosen from O, N, NR<sub>4</sub> and S, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of Y and Y<sub>1</sub>

Y and Y<sub>1</sub>, which may be identical or different, are such  
15 that one from among Y and Y<sub>1</sub> is chosen from OCF<sub>3</sub>, -O-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -O-CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, SF<sub>5</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-alkyl  
alkyl containing 1 to 7 carbon atoms optionally substituted with one or more fluorine atoms or cycloalkyl radicals, 3- to 7-membered cycloalkyl optionally  
20 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 fluorine atoms, dialkylamino, optionally substituted with  
25 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-membered heterocycle optionally  
30 containing one or more other hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, N, NR<sub>4</sub> 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; phenyl, phenoxy, arylmercapto or heteroarylmercapto, optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from fluorine 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
- hydrogen halogen hydroxyl oxo, alkoxy, nitro CN NR5R6, optionally substituted alkyl optionally substituted aryl and heteroaryl, CF3 O-alkenyl, O-alkynyl, O-cycloalkyl S(O)n-alkenyl S(O)n-alkynyl S(O)n-cycloalkyl, free, salified or esterified carboxyl and CONR5R6
- p represents the integers 0, 1 and 2,
- R1 represents O or NH
- R2, R2' , R3 and R3', which may be identical or 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 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
- 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 NR<sub>4</sub>, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of Y<sub>2</sub>

- 5 Y<sub>2</sub> represents hydrogen halogen, hydroxyl, cyano alkyl alkoxy cycloalkyl heterocycloalkyl aryl, heteroaryl, -O-alkenyl, -O-alkynyl -O-cycloalkyl, -S(O)<sub>n</sub>-alkyl, -S(O)<sub>n</sub>-alkenyl, -S(O)<sub>n</sub>-alkynyl S(O)<sub>n</sub>-cycloalkyl, COOR<sub>13</sub> -OCOR<sub>13</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> -NR<sub>10</sub>-CO-R<sub>13</sub>,  
 10 -NR<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>13</sub> NH-SO<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> -NR<sub>10</sub>-CO-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> -NR<sub>10</sub>-CS-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> and -NR<sub>10</sub>-COOR<sub>13</sub>, all these radicals being optionally substituted,

- R<sub>4</sub> represents a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkylCO<sub>2</sub>, alkylSO<sub>2</sub> or aryle radical,  
 15 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  
 20 identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals

- R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub>, which may be identical or different, are chosen from hydrogen alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, optionally  
 25 substituted aryl and heteroaryl or alternatively R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> 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 NR<sub>4</sub>,

- 30 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, CF<sub>3</sub> nitro aryl heteroaryl, -C(=O)-OR<sub>9</sub>, -C(=O)-R<sub>8</sub> -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> -C(=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-R<sub>8</sub>, -N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-OR<sub>9</sub>,  
 15 N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -N(R<sub>10</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub> -N(R<sub>10</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> and -S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 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

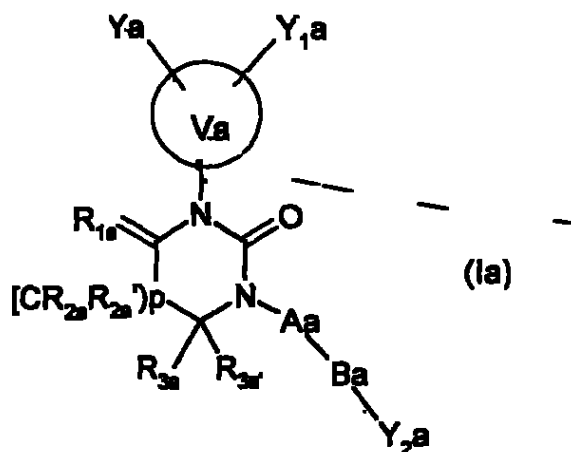
n represents an integer from 0 to 2,

25 R<sub>8</sub> 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,  
 30 chosen from halogen atoms and cyano, hydroxyl, alkoxy, alkyl, CF<sub>3</sub>, nitro, phenyl and free, salified, esterified or amidated carboxyl radicals

71

- 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  
5 optionally substituted with one or more radicals, which  
may be identical or different, chosen from halogen atoms  
and cyano, hydroxyl, alkoxy, alkyl, CF<sub>3</sub>, nitro, phenyl  
and free, salified, esterified or amidated carboxyl  
radicals,  
10 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  
15 may be identical or different, chosen from halogen atoms  
and cyano, hydroxyl, alkoxy, alkyl, CF<sub>3</sub>, nitro, phenyl,  
phenylalkyl and free, salified, esterified or amidated  
carboxyl radicals  
R13, which may be identical to or different from R5 or  
20 R6, being chosen from the values of R5 or R6  
the said products of formula (I) being 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  
25 the said products of formula (I)  
3) Products of formula (I) as defined in either of the  
preceding claims, corresponding to formula (Ia)
-

122



in which

p represents an integer from 0 to 2,

Va represents a 5- or 6-membered heteroaryl radical or a  
 5 9- to 11-membered fused heterocyclic radical, containing  
 one or more other hetero atoms, which may be identical or  
 different, chosen from O, N, NR<sub>4a</sub> and S  
 optionally substituted with one or more substituents,  
 which may be identical or different, chosen from the  
 10 values of Ya and Y<sub>1a</sub>

Ya and Y<sub>1a</sub>, which may be identical or different, are such  
 that one from among Ya and Y<sub>1a</sub> is chosen from OCF<sub>3</sub> -O-  
 CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -O-CHF<sub>2</sub> -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>5a</sub>R<sub>6a</sub> SF<sub>5</sub> -S(O)<sub>n</sub>-  
 alkyl alkyl containing 1 to 7 carbon atoms optionally  
 15 substituted with one or more fluorine atoms, 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 alkylamino, optionally  
 20 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, 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  
 5 with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from fluorine atoms and alkyl and alkoxy radicals, phenyl, phenoxy, 5- to 6-membered phenylmercapto or heteroarylmercapto, optionally substituted with one or more radicals, which may be  
 10 identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals

and the other from among Y<sub>a</sub> and Y<sub>1a</sub> is chosen from these same values and in addition from the following values

hydrogen, halogen, hydroxyl oxo, nitro, CN alkenyl  
 15 alkoxy, O-allyl O-propynyl, O-cycloalkyl CF<sub>3</sub>  
 optionally substituted phenyl and heteroaryl, - S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>  
 SO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> S(O)<sub>n</sub>-allyl S(O)<sub>n</sub>-propynyl S(O)<sub>n</sub>-  
 cycloalkyl free, salified or esterified carboxylate  
 CONR<sub>5a</sub>R<sub>6a</sub>

20 R<sub>1a</sub> stands for O,

R<sub>2a</sub>, R<sub>2a'</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3a'</sub> represent hydrogen and alkyl, it being understood that two of the substituents R<sub>2a</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3a'</sub> can form, together with the carbon atom to which they are attached, a 3- to 6-membered cycloalkyl or  
 25 heterocycloalkyl radical containing a nitrogen atom, all these radicals being optionally substituted

A<sub>a</sub> represents a single bond an alkylene radical CO SO<sub>2</sub>, O NH, NH-alkyl,

B<sub>a</sub> represents pyridyl, pyrimidinyl, quinolyl, azaindolyl,  
 30 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, COOR9a OCOR8a, NR5aR6a, CONR5aR6a, S(O)n-R5aR6a NHCOR8a -NR10a-CO-NR5aR6a NH-S(O)nR8a NH-S(O)nCF3 NH-SO2-NR5aR6a, all these radicals being optionally substituted,

R4a represents a hydrogen atom an alkyl cycloalkyl or phenyl, all optionally substituted

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, 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 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, 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, CF<sub>3</sub>, nitro, aryl, heteroaryl, -C(=O)-OR<sub>9a</sub>, -C(=O)-R<sub>8a</sub>, -NR<sub>11a</sub>R<sub>12a</sub>, -C(=O)-NR<sub>11a</sub>R<sub>12a</sub>, -N(R<sub>10a</sub>)-C(=O)-R<sub>8a</sub>, -N(R<sub>10a</sub>)-C(=O)-OR<sub>9a</sub>, N(R<sub>10a</sub>)-C(=O)-NR<sub>11a</sub>R<sub>12a</sub>, -N(R<sub>10a</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8a</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8a</sub>, -N(R<sub>10a</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11a</sub>R<sub>12a</sub> and -S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11a</sub>R<sub>12a</sub> 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<sub>8a</sub> represents alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, 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 hydroxyl, alkoxy, alkyl, CF<sub>3</sub>, nitro, phenyl and free, salified, esterified or amidated carboxyl radicals

R<sub>9a</sub> represents the values of R<sub>8</sub> and hydrogen,

R<sub>10a</sub> represents hydrogen or alkyl,

R<sub>11a</sub> and R<sub>12a</sub>, 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, CF<sub>3</sub>, nitro, phenyl and free, salified, esterified or amidated carboxyl radicals

or alternatively R<sub>11a</sub> and R<sub>12a</sub> 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  
5 with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl, phenyl and phenylalkyl radicals,

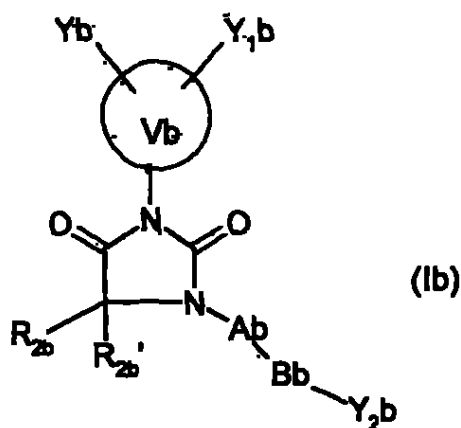
the said products of formula (Ia) being in all the possible racemic, enantiomeric and diastereoisomeric  
10 isomer forms, and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (Ia)

4) Products of formula (I) as defined in either of the preceding claims, such that p represents the integer 0,  
15 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,  
20 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,  
25 the other substituents of the said products of formula (I) having the values defined in any one of the preceding claims

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



in which

Vb represents pyridine, pyrimidine, pyrrole, thiophene, thiazole, imidazole, oxazole, pyrazole, isoxazole, indole, indazole, benzimidazole, benzothiazole, benzoxazole, 2,3-dihydro-1H-indole, 2,3-dihydro-1H-isoindole, 2,3-dihydrobenzothiazole, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline, triazole, oxadiazole, dihydrobenzothiazine, benzodioxinyl, benzopyranyl, quinolyl, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of Yb and Y1b

Yb and Y1b, which may be identical or different, are such that one from among Yb and Y1b is chosen from OCF<sub>3</sub>, S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>n</sub>Alk, SO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>bR<sub>6</sub>b alkyl containing 1 to 6 carbon atoms optionally substituted by one or more F, 3- to 6-membered cycloalkyl optionally substituted with one or more methyl radicals or one or more F, 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, which may be identical or different, chosen from O, N, Alkyl and S and optionally substituted

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

and the other from among Yb and Y1b is chosen from the same values and also from hydrogen, halogen hydroxyl, oxo, nitro, free or esterified carboxyl NR5bR6b  
10 optionally substituted alkyl, alkoxy and phenyl, -O-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub> -O-CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> -S-Alk-O-Alk -S-Alk-OH -S-Alk-CN -S-Alk-heterocycloalkyl, pyrazolyl, pyridyl, morpholino, pyrrolidinyl and piperazinyl optionally substituted with an alkyl, phenyl or  
15 phenylalkyl radical

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 form an  
20 azetidiny, pyrrolidinyl or piperidyl radical

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

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

Y2b represents hydrogen, halogen hydroxyl alkyl,  
30 alkoxy, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, heteroaryl, O-cycloalkyl S(O)n-alk, S(O)n-cycloalkyl COOR<sub>9</sub>, OCOR<sub>8</sub>,

NR5R6, CONR5R6 S(O)n-R5R6, NHCOR8 -NR10b-CO-NR5bR6b and NH-S(O)nR8, all these radicals being optionally substituted,

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

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  
10 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 NR4b,

all the above alkyl, alkenyl, alkynyl and alkoxy radicals  
15 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  
20 to 10 carbon atoms,

all the above radicals being optionally substituted

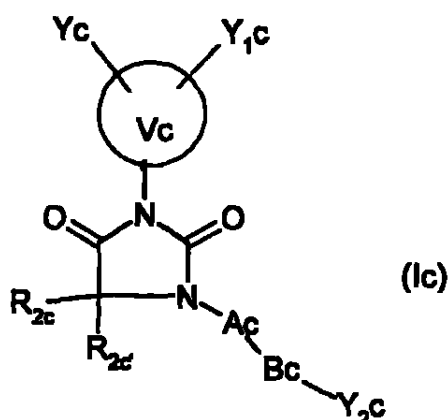
one or more radicals chosen from halogen, hydroxyl, alkyl and alkoxy containing 1 to 4 carbon atoms, CF<sub>3</sub>, nitro, phenyl, carboxyl, free, silyl, esterified with an alkyl radical or amidated with a radical NR11bR12b, -C(=O)-R9b, -NR11bR12b or -C(=O)-NR11bR12b,

R8b represents alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl and phenyl,

30 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 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 the said products of formula (Ib)

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



15 in which

Vc represents pyrrole, thiophene, thiazole, pyrazole, , indazole, 2,3-dihydro-1H-indole benzodioxinyl benzopyranyl, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of Yc and Y1c

Yc and Y1c, which may be identical or different, are such that one from among Yc and Y1c is chosen from OCF<sub>3</sub>, -S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> S(O)<sub>n</sub>-Alk SO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> SO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>5c</sub>R<sub>6c</sub>, alkyl especially such as methyl, ethyl, isopropyl, tert-

butyl, sec-butyl, 1,2-dimethylpropyl, 1,1-dimethylpropyl  
cyclopropyl or cyclobutyl especially such as 1-methyl-  
cyclopropyl, 2-methylcyclopropyl, 2,2-dimethylcyclo-  
propyl, cyclobutyl, 2,2,3,3-tetrafluorocyclobutyl

5 di(C2-C4-alkyl)amino,

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,  
phenyl, optionally substituted with one or more halogen  
10 atoms, phenoxy, phenyl, optionally substituted with one  
or more halogen atoms, phenylmercapto, optionally  
substituted with one or more halogen atoms,

and the other from among Yc and Y1c is chosen from these  
same values and also from hydrogen, halogen, hydroxyl

15 oxo, NR5cR6c, optionally substituted alkyl, alkoxy 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

20 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, indazolyl, these radicals being optionally  
substituted with one or more radicals chosen from the

25 values of Y2c, — —

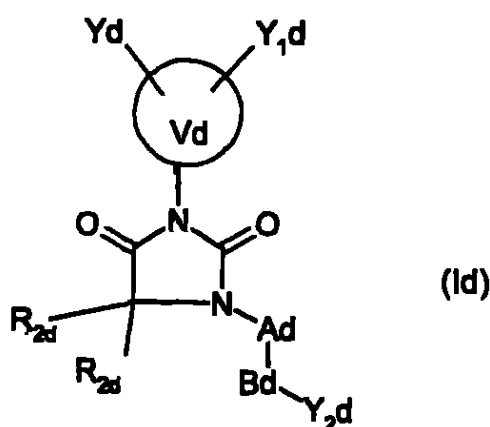
Y2c represents hydrogen halogen, alkyl cycloalkyl  
hydroxyl, alkoxy NH2, NHalk, N(alk)2, NH-Phenyl- NH-  
Heteroaryl NH-CO-R5c, NH-CO-heteroaryl, NH-CO-NR5cR6c  
and phenyl, all the alkyl, alkoxy phenyl and heteroaryl  
30 radicals being optionally substituted,

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, 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, all the above alkyl, alkoxy and phenyl radicals being optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen, OH, alk, Oalk, OCF<sub>3</sub>, S(O)<sub>n</sub>-CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHalk and N(alk)<sub>2</sub> it being understood, that all dialkylamino radicals optionally can form a 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 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)



in which

Vd represents pyridine, pyrimidine, pyrrole, thiophene, thiazole, imidazole, oxazole, pyrazole, isoxazole, indazole, benzimidazole, benzothiazole, benzoxazole, 2,3-dihydro-1H-indole, 2,3-dihydro-1H-isoindole, 2,3-dihydrobenzothiazole, triazole, oxadiazole, dihydrobenzothiazine, benzodioxinyl, benzopyranyl, quinolyl

Yd and Yld, which may be identical or different, are such that one from among Y and Yl is chosen from alkyl, optionally substituted by one or more fluorine atoms, phenyl, O-phenyl, S(O)n-alkyl, S(O)n-alkylphenyl and morpholino and one or the other from among Y and Yl is chosen from these same values and in addition from the following values: F, Cl and Br atoms, hydroxyl, oxo, cyano, free or esterified carboxyl, COCH<sub>3</sub>, n-phenyl, O-phenyl, S(O)n-alkyl, S(O)n-alkylphenyl and morpholino radicals

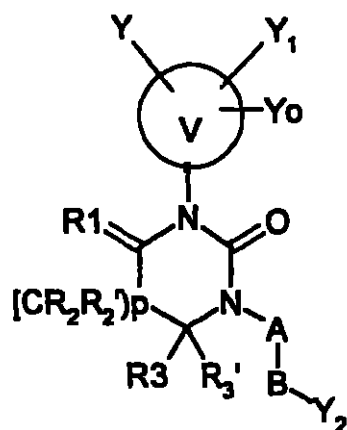
all the alkyl and phenyl radicals being themselves optionally substituted with one or more radicals which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl, alkoxy, OCF<sub>3</sub>, cyano, amino, aldimino and dialkylamino radicals, and a phenyl radical, itself optionally substituted with one or more halogen atoms

R2d and R2d', which may be identical or different, are chosen from hydrogen, methyl, ethyl or form together with the atom bearing them a cyclopropyl or a cyclobutyl ring

Ad represents a single bond or CH<sub>2</sub>,

Bd represents a quinolyl or pyridyl radical optionally substituted with one or more radicals Y2d chosen from halogen, -OH, alk, -Oalk, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>alk, -NH<sub>2</sub>, NHalk,

- N(alk)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> and phenyl, NH-phenyl NH-heteroaryl  
 NH-CO-phenyl, NH-CO-heteroaryl, NH-CO-NH-alkyl NH-CO-NH-  
 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 pyrrolidine,  
 piperidine, morpholine or piperazine ring optionally  
 substituted by one or more alkyl,
- 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 10) Products of formula (I) as defined in any one of the  
 preceding claims, in which



- V represents pyridine pyrimidine pyrrole thiophene,  
 thiazole, dithiazole, imidazole, oxazole isoxazole  
 20 pyrazole isoxazole indazole, benzimidazole  
 benzothiazole benzoxazole, 2,3-dihydro-1H-indole 2,3-  
 dihydro-1H-isindole, 2,3-dihydrobenzothiazole triazole

oxadiazole, dihydrobenzothiazine benzodioxinyl,  
benzopyranyl, quinolyl, 1,2,3,4 tetrahydroquinolyl,  
the atom S that V can contain, being optionally oxidized  
by one or two oxygen,

- 5 Yo, Y and Y1, which may be identical or different, are  
such that Yo represents hydrogen or alkyl and one from  
among Y and Y1 is chosen from alkyl optionally  
substituted by one or more fluorine atoms, phenyl, O-  
phenyl, S(O)n-alkyl, S(O)n-alkylphenyl and morpholino and  
10 the other from among Y and Y1 is chosen from these same  
values and in addition from the following values F, Cl  
and Br atoms, hydroxyl, oxo, cyano free or esterified  
carboxyl, COCH3, -alkyl-CO-piperazinyl itself optionally  
substituted by alkyl, phenyl, O-phenyl, S(O)n-alkyl,  
15 S(O)n-alkylphenyl and morpholino radicals,  
all the alkyl and phenyl radicals being themselves  
optionally substituted with one or more radicals, which  
may be identical or different, chosen from halogen atoms  
and alkyl, alkoxy, OCF3, cyano, amino, alkylamino and  
20 dialkylamino radicals, and a phenyl radical, itself  
optionally substituted with one or more halogen atoms,  
R2 and R2', which may be identical or different, are  
chosen from hydrogen and alkyl optionally substituted  
with aryl or heteroaryl themselves optionally substituted  
25 by one or more radicals chosen among halogen, alkyl, OH  
or alkoxy,

A represents CH2

- B represents a quinolyl, pyrimidinyle or pyridyl radical  
optionally substituted by one or more radicals identical  
30 or different chosen among halogen, -NH2, -NH-alkyl and  
N(alk)2 with alkyl optionally substituted by one or more

halogen -NH-CO-N(alk)<sub>2</sub>, phenyl, -NH-phenyl, -NH-heteroaryl, NH heterocycloalkyl, -NH-CO-phenyl and -NH-CO-heteroaryl themselves optionally substituted by one or more radicals identical or different chosen among  
 5 halogen, alkyl, alkoxy, N(alk)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>ethyl and CO-N(alk)<sub>2</sub>,

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)

11) Products of formula (I) as defined in any one of the preceding claims, in which V is chosen from the values defined in any one of the preceding claims,

15 R<sub>2</sub> and R<sub>2</sub>', which may be identical or different, are chosen from hydrogen and alkyl

A represents CH<sub>2</sub>,

B represents a quinolyl or pyridyl radical

the said products of formula (I) being in all the  
 20 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)

12) Products of formula (I) as defined in any one of the  
 25 preceding claims, in which

V represents pyridine pyrimidine, pyrrole thiophene, thiazole imidazole, oxazole pyrazole isoxazole,, indazole benzimidazole benzothiazole, benzoxazole, 2,3-dihydro-1H-indole, 2,3-dihydro-1H-isoindole 2,3-

dihydrobenzothiazole, triazole, oxadiazole,  
dihydrobenzothiazine, benzodioxinyl, benzopyranyl  
quinolyl,

Y and Y1, which may be identical or different, are such  
5 that one from among Y and Y1 is chosen from alkyl,  
optionally substituted by one or more fluorine atoms,  
phenyl, O-phenyl, S(O)n-alkyl, S(O)n-alkylphenyl and  
morpholino and one or and the other from among Y and Y1  
is chosen from these same values and in addition from the  
10 following values F, Cl and Br atoms, hydroxyl, oxo  
cyano, free or esterified carboxyl COCH3, phenyl, O-  
phenyl S(O)n alkyl, S(O)n-alkylphenyl and morpholino  
radicals

all the alkyl and phenyl radicals being themselves  
15 optionally substituted with one or more 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 halogen atoms,

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

A represents CH2,

B represents a quinolyl or pyridyl radical

the said products of formula (I) being in all the  
25 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)

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

- 3-(5-Isopropyl-thiazol-2-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4- dione
  - 3-(5-tert-Butyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4- dione
  - 5 - 3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl- imidazolidine-2,4-dione
  - 3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl- imidazolidine-2,4-dione
  - 10 - 5,5-Dimethyl-3-(2-oxo-4-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-7-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
  - 3-(2,2-Dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-7-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione
  - 15 trifluoroacetate
  - 3-(1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-5,5-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)
- 14) Products of formula (I) as defined in any one of Claims 1 to 12, the names of which are given hereinbelow
- 25 - 3-(5-Isopropyl-thiazol-2-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4- dione
- 3-(5-tert-Butyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4- dione

- 3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-  
5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl- imidazolidine-2,4-  
dione

- 3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-  
5 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  
10 the said products of formula (I)

15) As medicinal products, the products of formula (I) as  
defined in any one of Claims 1 to 14, and also the  
prodrugs thereof, the said products of formula (I) being  
in all the possible racemic, enantiomeric and  
15 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)

16) As medicinal products, the products of formula (Ia),  
20 (Ib), (Ic) or (Id) as defined in the preceding claims,  
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  
25 addition salts with mineral and organic acids or with  
mineral and organic bases of the said products of formula  
(Ia), (Ib), (Ic) or (Id)

17) As medicinal products, the products as defined in  
Claim 13 or 14 and also the prodrugs thereof, and also

the pharmaceutically acceptable addition salts of these products with mineral and organic acids or with mineral and organic bases

18) Pharmaceutical compositions containing, as active  
5 principle, at least one of the medicinal products as defined in Claims 15 to 17

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

10 20) Pharmaceutical compositions according to Claim 19, also containing active principles of other chemotherapy medicinal products for combating cancer

21) 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 medicinal products for inhibiting the activity of protein kinases and especially of a protein kinase

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

23) 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  
25 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

- 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 chosen from the following group IGF1, cdc7, Aurora1-2, Src, Jnk, FAK, KDR, IR, Tie2, CDK7, CDK2 et EGFR
- 25) 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
- 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 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 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 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

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,  
5 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, oncology diseases and cancer

10 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

15 32) 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 cancer

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

34) 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

25 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 cancer, cancer of the ovaries, cancer of the uterus,  
30 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, cancer of the pancreas and melanomas

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 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 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 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 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 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

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

(18) 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 2006/010642 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes C07D 417/14  
401/14 405/14 413/14 A81K 31/4178 31/513, 31/551

(21) Número de solicitud internacional  
PCT/EP2005/008721

(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  
04291905.0 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-92160 Antony (FR)

(72) Inventores y  
(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.)  
STROBEL, Hartmut [DE/DE] Erlenweg 22 65835  
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) GUESSREGEN Stefan [DE/DE] An der Lauch 12  
65205 Wiesbaden (DE) LEBRUN, Anne [FR/FR] 38 rue  
du Bonrégo F 75020 Paris (FR) RITTER, Kurt [DE/DE]  
Gutzkowstrasse 2 60594 Frankfurt Am Main (DE)  
MALLERON Jean-Luc [FR/FR] 2 Allée Renoir F-91480  
Marcoussis (FR)

(74) Agente BOURGOIN-MULLER, Alessandra Aventis  
Pharma S.A. Direction Brevets, 20 Avenue Raymond  
Aron F-92165 Antony Cedex (FR)

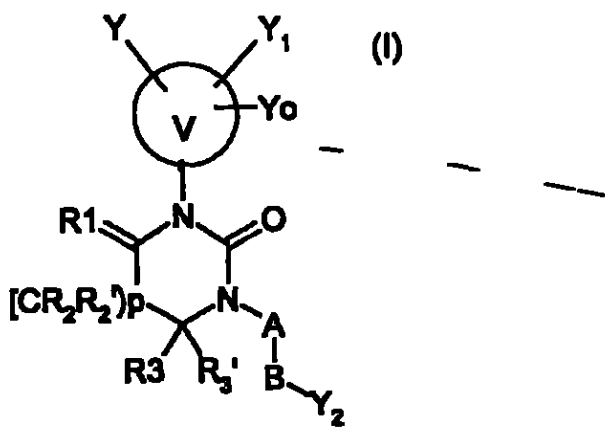
(51) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,  
para todo tipo de protección nacional disponible) AE AG  
AL AM, AT AU AZ, BA, BB BG, BR, BW BY BZ, CA,  
CH CN CO CR, CU CZ DE, DK, DM DZ, EC EE EG,  
ES, FI GB GD GE GH GM, HR, HU ID IL IN IS JP  
KE, KG KM KP KR, KZ, LC LK, LR LS LT LU LV  
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

(54) 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

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 CON HETEROCICLO SU PREPARACION Y SU USO  
FARMACÉUTICO COMO INHIBIDORES DE QUINASA



(57) Resumen La invención se refiere a nuevos  
productos de formula (I) en la que V representa un  
radical heterocíclico como inhibidores de proteína  
quinasas

WO 2006/010642 A1

**DERIVADOS DE UREA CICLICOS SUSTITUIDOS CON HETEROCICLO, SU PREPARACION Y SU USO FARMACÉUTICO COMO INHIBIDORES DE QUINASA**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de urea cíclicos a un proceso para su preparación a su uso como productos medicinales a composiciones farmacéuticas que los contienen y al uso farmacéutico de dichos derivados para

5 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 tienen efectos inhibidores sobre proteína quinasas

10 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 numero de tumores sólidos

15 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

20 PLK, Pyk2 CDK7 CDK2 y EGFR

Tales proteína 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)

25 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

30 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 proteína 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 proteína 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 proteína 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 576-598]. Las quinasas de serina/treonina son por ejemplo las isoformas de las proteína 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 Signaling 1992 4 páginas 123-132] y quinasas citosólicas por ejemplo p56lck p59fyn y ZAP-70 y las quinasas cak [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 IGF1 pero también a IGFII 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"

5 Varos 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

10 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 páginas 1-6] La actividad quinasa de IGF-I-R es esencial para la actividad de transformación de varios oncogenes EGFR PDGFR el

15 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

20 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

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

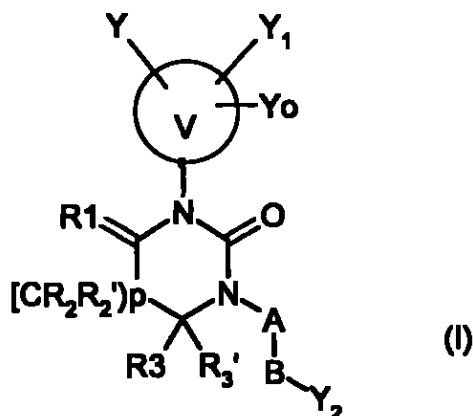
FAK es una tirosina quinasa que juega un papel importante en la transducción de la señal transmitida por las integrinas una familia de receptores heterodiméricos de la adhesión celular FAK y las integrinas se localizan en estructuras perimembranasas conocidas como placas de adhesión En muchos tipos celulares 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

30

- 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 Biophy 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 1998) 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 2677-91 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 cáncer 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 fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K) están implicadas en una ruta de señalización celular que transmite señales 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 integridad mitocondrial. Primero identificada como un componente importante de las rutas de señalización dependientes de insulina que regulan respuestas metabólicas, la serina/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 número de tipos celulares y células tumorales. De acuerdo con estos hallazgos, se ha demostrado que AKT puede, por fosforilación de restos de serina, inactivar BAD, GSK3 $\beta$ , caspasa-9 y el factor de transcripción Forkhead, y puede activar IKK $\alpha$  y e-NOS. Es interesante indicar que la proteína BAD se encuentra hiper-fosforilada 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 activación 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 "hypoxia-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 ovarios 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 282 1318-1321 Ktada 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).
- De esta manera un objeto de la presente invención es los productos de fórmula general (I)



- en la que
- V representa un radical heterocíclico de 5 a 11 miembros monocíclico o bicíclico insaturado parcial o totalmente saturado que contiene uno o más heteroátomos distintos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O, N, NR<sub>4</sub> y S opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Y e Y<sub>1</sub> estando el átomo de S que puede contener V opcionalmente oxidado por uno o dos átomos de oxígeno
- Yo, Y e Y<sub>1</sub> que pueden ser iguales o diferentes son tales que Yo representa hidrógeno o alquilo y uno de Y e Y<sub>1</sub> se elige entre OCF<sub>3</sub>, -O-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -O-CHF<sub>2</sub>

- O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> SF<sub>5</sub> -S(O)<sub>n</sub>-alquilo **alquilo** que contiene de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o radicales cicloalquilo cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos
- 5 de flúor y radicales **alquilo** que contienen de 1 a 3 átomos de carbono **alquilamino** opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor **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
- 10 un heterociclo de 4 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N NR<sub>4</sub> 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** **fenilo** **fenoxi** **arilmercapto** o **heteroarilmercapto** opcionalmente sustituido con uno o más
- 15 radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor y radicales **alquilo** y **alcoxi**
- y el otro de Y e Y<sub>1</sub> se elige entre estos mismos valores y además entre los siguientes valores **hidrógeno** **halógeno** **hidroxilo** **oxo** **acilo** **alcoxi** **nitro** **CN** **NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>** **alquilo** opcionalmente sustituido **anilo** y **heteroanilo** opcionalmente sustituidos
- 20 **CF<sub>3</sub>** **-O-alqueno** **O-alquino** **O-cicloalquilo** **S(O)<sub>n</sub>-alqueno** **S(O)<sub>n</sub>-alquino** **S(O)<sub>n</sub>-cicloalquilo** **carboxilo libre** **salificado** o **esterificado** y **CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>**
- p representa los números enteros 0 1 y 2
- R<sub>1</sub> representa O o NH
- R<sub>2</sub> R<sub>2</sub> R<sub>3</sub> y R<sub>3</sub> que pueden ser iguales o diferentes representan **hidrógeno**
- 25 **halógeno** **alquilo** **alqueno** **alquino** **cicloalquilo** **cicloalquilalquilo** **anilo** y **heteroanilo** todos opcionalmente sustituidos o alternativamente dos de los restos R<sub>2</sub> R<sub>2</sub> R<sub>3</sub> y R<sub>3</sub> forman junto con el (los) átomo(s) de carbono a el(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
- 30 y NR<sub>4</sub> estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos
- A representa un enlace sencillo un radical **alqueno** un radical **alqueno** **alquino** **CO** **SO<sub>2</sub>** **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 NR<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Y<sub>2</sub>

Y<sub>2</sub> representa hidrógeno halógeno hidroxilo ciano alquilo alcoxi cicloalquilo heterocicloalquilo anilo heteroanilo -O-alquenilo -O-alquinilo -O-cicloalquilo  
 5 -S(O)<sub>n</sub>-alquilo S(O)<sub>n</sub>-alquenilo -S(O)<sub>n</sub>-alquinilo S(O)<sub>n</sub>-cicloalquilo COOR<sub>13</sub> -OCOR<sub>13</sub> NR<sub>5R6</sub> CONR<sub>5R6</sub> S(O)<sub>n</sub> NR<sub>5R6</sub> -NR<sub>10</sub>-CO-R<sub>13</sub> -NR<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>13</sub> NH SO<sub>2</sub> NR<sub>5R6</sub> -NR<sub>10</sub>-CO-NR<sub>5R6</sub> -NR<sub>10</sub>-CS-NR<sub>5R6</sub> y NR<sub>10</sub>-COOR<sub>13</sub> estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo alquenilo alquinilo cicloalquilo, alquilCO alquilSO<sub>2</sub> o anilo todos ellos opcionalmente sustituidos con  
 10 uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno radicales 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  
 15 halógeno y radicales alquilo y alcoxi

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno alquilo alquenilo alquinilo cicloalquilo cicloalquenilo heterocicloalquilo anilo y heteroanilo todos opcionalmente sustituidos o alternativamente R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico de 3 a 10 miembros que  
 20 contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y opcionalmente sustituido NR<sub>4</sub>

donde todos los radicales alquilo alquenilo alquinilo y alcoxi anteriores son lineales o ramificados y contienen hasta 6 átomos de carbono

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

donde 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 R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> con el átomo al que están unidos  
 30 opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno radicales ciano hidroxilo alcoxi CF<sub>3</sub> nitro anilo heteroanilo y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre halógeno alquilo OH o alcoxi C(=O)-OR<sub>9</sub> 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)<sub>n</sub>-R8 -S(O)<sub>n</sub>-R8 N(R10)-S(O)<sub>n</sub>-NR11R12  
 y -S(O)<sub>n</sub>-NR11R12

estando además todos los radicales heterocicloalquilo anilo y heteroanilo anteriores  
 5 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 toxo

10 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  
 15 ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF<sub>3</sub> 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  
 20 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 CF<sub>3</sub> nitro fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o  
 amidado

o como alternativa R11 y R12 forman con el átomo de nitrógeno al que están  
 25 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 CF<sub>3</sub> nitro  
 fenilo fenilalquilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

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

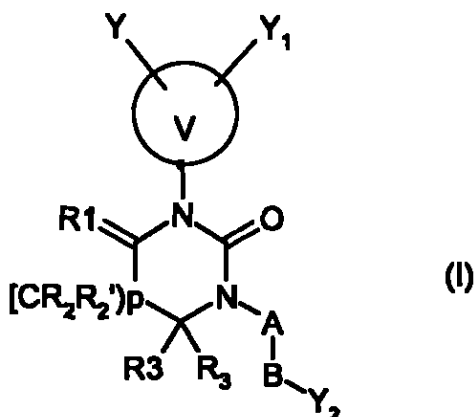
estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas  
 enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con  
 ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos

productos de fórmula (I)

En la fórmula (I) como se ha definido anteriormente Y<sub>0</sub> puede representar hidrógeno

Un objeto de la presente invención son los productos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente

5



en la que V representa un radical heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros insaturado o parcial o totalmente saturado que contiene uno o más heteroátomos distintos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N NR<sub>4</sub> y S opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Y e Y<sub>1</sub>

10

Y e Y<sub>1</sub> que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Y e Y<sub>1</sub> se elige entre OCF<sub>3</sub> -O-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub> -O-CHF<sub>2</sub> -O-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> SF<sub>5</sub> S(O)<sub>n</sub>-alquilo

15

alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o radicales cicloalquilo 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

20

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 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

25

heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N NR<sub>4</sub> 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 fenilo

fenoxi

anilmercapto o heteroanilmercapto opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor y radicales alquilo y alcoxi

- 5 y el otro de Y e Y1 se elige entre los mismos valores y además entre los siguientes valores hidrógeno halógeno hidroxilo oxo alcoxi nitró CN NR5R6 alquilo opcionalmente sustituido anillo y heteroanillo opcionalmente sustituidos CF3 O-alqueno O-alquino O-cicloalquilo S(O)n alqueno S(O)n-alquino S(O)n cicloalquilo carboxilo libre salificado o esterificado y CONR5R6
- 10 p representa los números enteros 0 1 y 2  
R1 representa O o NH  
R2 R2 R3 y R3 que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno halógeno alquilo alqueno alquino cicloalquilo cicloalquilalquilo anillo y heteroanillo que están opcionalmente sustituidos o alternativamente dos de los restos R2
- 15 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 alquino
- 20 CO SO<sub>2</sub> -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
- 25 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 COOR<sub>13</sub> -OCOR<sub>13</sub> NR5R6, CONR5R6 S(O)n-NR5R6 -NR<sub>10</sub>-CO-R<sub>13</sub> -NR<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>13</sub> NH-SO<sub>2</sub>-NR5R6 -NR<sub>10</sub>-CO-NR5R6 -NR<sub>10</sub>-CS-NR5R6 y -NR<sub>10</sub>-COOR<sub>13</sub>
- 30 estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos  
R4 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo alqueno alquino cicloalquilo alquilCO alquilSO<sub>2</sub> o anillo todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno radicales hidroxilo alcoxi dialquilamino radicales anillo 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

- 5 R5 y R6 que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno 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
- 10 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  
conteniendo todos los radicales anilo y heteroanilo anteriores hasta 10 átomos de
- 15 carbono  
estando todos los radicales alquilo alquenilo alquinilo y alcoxi anteriores radicales cicloalquilo heterocicloalquilo anilo y heteroanilo 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
- 20 o diferentes elegidos entre átomos de halógeno radicales ciano hidroxilo alcoxi CF3 nitrógeno anilo heteroanilo -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 todos los radicales anilo y heteroanilo anteriores opcionalmente sustituidos
- 25 con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo fenilalquilo alcoxi y alquilenodioxo estando además todos los radicales cíclicos y también 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 toxo  
n representa un número entero de 0 a 2
- 30 R8 representa alquilo alquenilo cicloalquilo cicloalquilalquilo heterocicloalquilo heterocicloalquilalquilo 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 nitrógeno fenilo y carboxilo libre salificado

~~96~~  
96

esterificado o amidado

R9 representa los valores de R8 e hidrógeno

R10 representa hidrógeno o alquilo

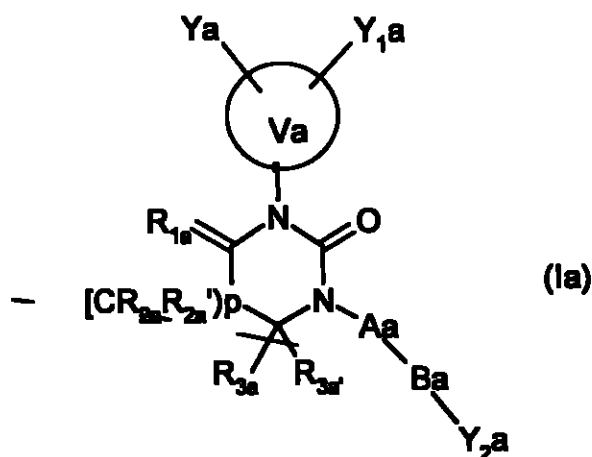
5 R11 y R12 que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno alquilo cicloalquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF<sub>3</sub> nitró fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

10 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 CF<sub>3</sub> nitró fenilo fenilalquilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

15 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).

20 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

25 p representa un número entero de 0 a 2

Va representa un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros o un radical heterocíclico

condensado de 9 a 11 miembros que contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N NR<sub>4a</sub> y S opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Ya e Y1a

- 5 Ya e Y1a que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Ya e Y1a se elige entre OCF<sub>3</sub> -O-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub> -O-CHF<sub>2</sub> -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>NR<sub>5a</sub>R<sub>6a</sub> SF<sub>5</sub> - S(O)<sub>n</sub> alquilo

- alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor 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 Nalquilo 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 fenilo fenoxi fenilmercapto o heteroanilmercapto de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido 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

- 25 hidrógeno halógeno hidroxilo oxo nitro CN alquenilo alcoxi O-alilo O-propinilo O-cicloalquilo CF<sub>3</sub> fenilo opcionalmente sustituido y heteroanilo - S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> SO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> S(O)<sub>n</sub> alilo S(O)<sub>n</sub>-propinilo S(O)<sub>n</sub>-cicloalquilo carboxilo libre salificado o esterificado CONR<sub>5a</sub>R<sub>6a</sub>  
R1a representa O

- 30 R2a R2a R3a R3a representan hidrógeno y alquilo entendiéndose que dos de los sustituyentes R2a R2a R3a R3a pueden formar junto con el átomo de carbono al 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 alquileo CO SO<sub>2</sub> O NH NH-alquilo  
 Ba representa radicales pirídilo pirimidinilo quinolilo azaindolilo quinazolilo  
 tiazolilo imidazolilo pirazolilo furazanilo isoxazolilo morfolinilo pirrolidinilo furilo  
 piperidilo tienilo cromenilo oxocromenilo indolilo pirrolilo purnilo benzoxazinilo  
 5 bencimidazolilo 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 heteroci-  
 cloalquilo 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 NR5aR6a  
 10 CONR5aR6a S(O)n-R5aR6a NHCOR8a -NR10a-CO-NR5aR6a NH-S(O)nR8a  
 NH-S(O)nCF<sub>3</sub> NH-SO<sub>2</sub>-NR5aR6a estando todos estos radicales opcionalmente  
 sustituidos  
 R4a representa un átomo de hidrógeno un radical alquilo cicloalquilo o fenilo  
 todos ellos-opcionalmente sustituidos  
 15 R5a y R6a que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno alquilo  
 alquileo cicloalquilo cicloalquileo 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  
 20 sustituido~  
 donde todos los radicales alquilo alquileo alquileo y alcoxi anteriores son lineales  
 o ramificados y contienen hasta 6 átomos de carbono  
 todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo anteriores contienen hasta 7  
 átomos de carbono  
 25 todos los radicales anilo y heteroanilo anteriores contienen hasta 10 átomos de  
 carbono  
 estando todos los radicales alquilo alquileo alquileo alcoxi cicloalquilo heteroci-  
 cloalquilo anilo heteroanilo carbocíclicos y heterocíclicos anteriores opcionalmente  
 sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos  
 30 entre átomos de halógeno radicales ciano hidroxilo alcoxi CF<sub>3</sub> nitró 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 de 0 a 2

- 5 R8a representa alquilo alquenilo cicloalquilo cicloalquilalquilo heterocicloalquilo heterocicloalquil-alquilo fenilo fenilalquilo heteroanilo y heteroanialquilo 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 CF<sub>3</sub> nitró fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o
- 10 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
- 15 o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF<sub>3</sub> 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 tetrahydroquinolilo tiazolidinilo y naftilido opcionalmente
- 20 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
- 25 minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ia)

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

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

- la expresión radical alquilo alk<sup>o</sup> Alk<sup>o</sup> 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-

5 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 i-butenilo 3-metil-2-butenilo n-pentenilo hexenilo hepteni-

10 lo 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  
15 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 i-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-

20

- la expresión radical alcoxi<sup>r</sup> 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  
25 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

30 - la expresión radical alquilenodioxí 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 metilenodioxí y etilenodioxí

- el término alquilsulfinilo 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-SO<sub>2</sub> 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
  - 5 - la expresión alquilsulfonilcarbamoilo o alquil-SO<sub>2</sub>-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
  - 10 - el término alquilito o alquil-S se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene hasta 12 átomos de carbono y especialmente representa radicales metilito etilito isopropilito y heptilito
  - 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
  - 15 ciclopentilo 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
  - 20 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
  - 25 - 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 arilo, en donde estos radicales tienen los valores indicados anteriormente y están opcionalmente sustituidos según se indique los ejemplos que se
  - 30 mencionan incluyen los radicales formilo acetilo propionilo butirilo o benzilo o como alternativa valerilo 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 anlo se refiere a radicales monocíclicos insaturados o radicales insaturados que constan de anillos carbocíclicos condensados. Los ejemplos de tales radicales anlo que pueden mencionarse incluyen radicales fenilo o naftilo

Más particularmente se menciona el radical fenilo

- la expresión anlalquilo significa radicales resultantes de la combinación de los radicales alquilo opcionalmente sustituidos mencionados anteriormente y los radicales anlo opcionalmente sustituidos también mencionados anteriormente. Los ejemplos que se mencionan incluyen radicales bencilo feniletilo 2 fenetilo trifenilmetilo o naftalenometilo

- la expresión radical heterocíclico se refiere a un radical carbocíclico saturado (heterocicloalquilo) o un radical carbocíclico insaturado (heteroanlo) 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 heteroanlo 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 tazolilo triadiazolilo tiazolilo isotiazolilo oxazolilo oxadiazolilo 3- o 4-isoxazolilo imidazolilo pirazolilo e isoxazolilo

Entre los radicales heteroanlo de 6 miembros que pueden mencionarse especial

mente 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 heteroanilo condensados que contienen al menos un heteroátomo elegido entre azufre nitrógeno y oxígeno

5 incluyen benzotienilo tal como 3 benzotienilo benzofunilo benzofuranilo benzopirrolilo bencimidazolilo benzoxazolilo tionaftilo indolilo punnilo quinolilo isoquinolilo y naftundinilo

Entre los radicales heteroanilo condensados que pueden mencionarse más particularmente se encuentran radicales benzotienilo benzofuranilo indolilo

10 quinolilo bencimidazolilo benzotiazolilo funilo imidazolilo indolizínilo isoxazolilo isoquinolilo isotiazolilo oxadiazolilo pirazinilo pindazinilo pirazolilo pindilo pirimidinilo pirrolilo quinazolinilo 1,3,4-tiadiazolilo triazolilo y tienilo y grupos triazolilo estando estos radicales opcionalmente sustituidos como se ha indicado para los radicales heteroanilo

15 - 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 SO<sub>2</sub> N y NR<sub>4</sub> donde R<sub>4</sub> es como se ha definido anteriormente los ejemplos que pueden mencionarse de tales aminas cíclicas incluyen radicales pirrolidilo piperidilo morfolinilo

20 piperazinilo indolinilo pirindolinilo y tetrahydroquinolilo

El término paciente se refiere a seres humanos pero también a otros mamíferos

El término profármaco se refiere a un producto que puede convertirse en vivo por medio de mecanismos metabólicos (tales como hidrólisis) en un producto de

25 fórmula (I) por ejemplo un éster de un producto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede convertirse por hidrólisis en vivo en su molécula parental como alternativa un éster de un producto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxilo puede convertirse por hidrólisis en vivo en su molécula parental

Los ejemplos que pueden mencionarse de ésteres de los productos de fórmula (I)

30 que contienen un grupo hidroxilo incluyen los acetatos citratos lactatos tartratos malonatos oxalatos salicilatos propionatos succinatos fumaratos maleatos metileno-bis-β-hidroxinaftoatos gentisatos isetonatos di-p-tolilitartratos metanosulfonatos etanosulfonatos bencenosulfonatos p-toluenosulfonatos ciclohexilsulfonatos 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 descritos por Bundgaard et al J Med Chem 1989 32 páginas 2503-2507 estos ésteres especialmente incluyen (aminometil)benzoato 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-alkilpiperazin-1 il)benzoatos por ejemplo 3- o 4-(4-alkilpiperazin-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 pirdina picolina dicitohexilamina morfolina bencilamina procaína lisina arginina histidina o N-metilglucamina
  - entre los compuestos de esterificación radicales alquilo para formar grupos alcóxicarbonilo tales como por ejemplo metóxicarbonilo etóxicarbonilo terc-butoxicarbonilo o bencilóxicarbonilo estando sustituidos posiblemente estos radicales alquilo con radicales elegidos por ejemplo entre átomos de halógeno y hidroxilo radicales alcoxi acilo alcloxi alquilitio amino o anilo tales como por ejemplo en grupos clorometilo hidroxipropilo metoximetilo propioniloximetilo metiltiometilo dimetilaminoetilo bencilo o fenetilo
- La expresión carboxilo esterificado significa por ejemplo radicales tales como radicales alquilóxicarbonilo, por ejemplo metóxicarbonilo etóxicarbonilo propóxicarbonilo butilo o terc-butilóxicarbonilo ciclobutilóxicarbonilo ciclopentilóxicarbonilo o ciclohexilóxicarbonilo
- 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 alquilóxicarboniloxialquilo tales como radicales metóxicarboniloxi metilo o etilo y

radicales isopropiloxycarboniloxi metilo o etilo

Puede encontrarse una lista de estos radicales de éster por ejemplo en la patente europea EP 0 034 536

5 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

10 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

15 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 20 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 25 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 30 ácido maleico ácido fumárico ácido succínico ácido tartárico ácido cítrico ácido oxálico ácido glioxílico 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 arilmonosulfónicos tales como

ácido bencenosulfónico y ácidos anidisulfónicos

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

5 ciclohexanos monosustituidos 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

10 usa en la presente solicitud de patente en su sentido más amplio y de esta manera se refiere a todos los compuestos indicados anteriormente

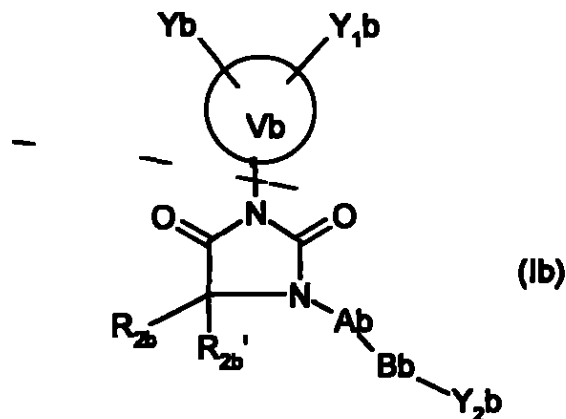
Especialmente un objeto de la presente invención son los productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente de tal forma que p representa el número entero 0 y los otros sustituyentes de dichos compuestos de fórmula (I) tienen uno cual-

15 quiera 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

20 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

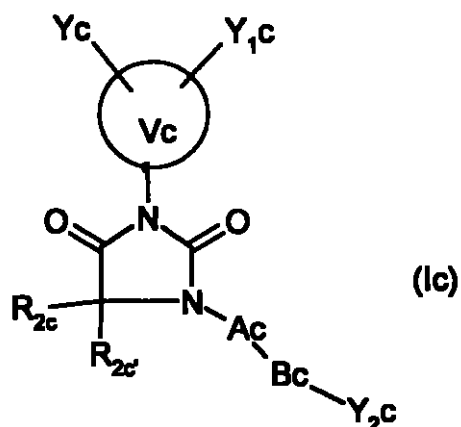
25 Especialmente un objeto de la presente invención son los productos de fórmula (I) o (Ia) como se ha definido anteriormente que corresponden a la fórmula (Ib)



en la que

- Vb representa pindina pirimidina pirrol tiofeno tiazol imidazol oxazol pirazol isoxazol indol indazol bencimidazol benzotiazol benzoxazol 2 3-dihidro-1H-indol 2 3-dihidro-1H-isoindol 2 3-dihidrobenzotiazol 1 2 3 4-tetrahidro-quinolina 1 2 3 4 Tetrahidro-isoquinolina triazol oxadiazol dihidrobenzotiazina benzodioxnilo
- 5 benzopirranilo quinolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Yb e Y1b
- Yb e Y1b que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Yb e Y1b se elige entre OCF<sub>3</sub> S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> S(O)<sub>n</sub>Alk SO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> SO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>NR<sub>5b</sub>R<sub>6b</sub> alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno
- 10 o más F cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales metilo o uno o más F
- 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
- 15 iguales o diferentes elegidos entre O N Nalquilo y S y opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor y radicales alquilo fenilo fenoxi
- fenilmercapto o heteroanilmercapto de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre
- 20 átomos de halógeno y radicales alquilo
- y el otro de Yb y Y1b se elige entre los mismos valores y además entre hidrógeno halógeno hidroxilo oxo nitro carboxilo libre o esterificado NR<sub>5b</sub>R<sub>6b</sub> alquilo opcionalmente sustituido alcoxi y fenilo -O-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub> -O-CHF<sub>2</sub> -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> -S-CF<sub>2</sub> CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> -S-Alk-O-Alk S-Alk-OH S-Alk-CN -S-Alk-heterocicloalquilo
- 25 pirazolilo pindilo morfolino pirrolidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituido con un radical alquilo fenilo o fenilalquilo
- R<sub>2b</sub> y R<sub>2b</sub> representan hidrógeno y alquilo o dos sustituyentes R<sub>2b</sub> y R<sub>2b</sub> 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 azetidini-
- 30 lo 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- pindilo pirimidinilo 3- o 4- quinolilo azaindolilo quinazolilo indazolilo tiazolilo imidazolilo pirazolilo furazanilo y isoxazolilo estando estos radicales opcionalmente sustitui-

- dos 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 NR5R6 CONR5R6 S(O)n R5R6 NHCOR8 -NR10b-CO-NR5bR6b y NH-
- 5 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 alqueno cicloalquilo heterocicloalquilo fenilo opcionalmente sustituido y heteroarilo o como alternativa R5b y R6b forman con el átomo de nitrógeno al
- 10 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
- donde todos los radicales alquilo alqueno alquino y alcoxi anteriores son lineales o ramificados y contienen hasta 6 átomos de carbono
- todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo anteriores contienen hasta 7
- 15 átomos de carbono
- todos los radicales arilo y heteroarilo contienen hasta 10 átomos de carbono
- todos los radicales anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre halógeno ciano hidroxilo alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono CF3 nitró fenilo carboxilo libre salificado esterificado
- 20 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
- 25 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
- 30 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)



en la que

Vc representa pirrol tiofeno tiazol pirazol indazol 2,3-dihidro-1H-indol benzo-dioxinilo benzopirranilo

5 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Yc e Y1c

Yc e Y1c que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Yc e Y1c se elige entre OCF<sub>3</sub> S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> S(O)<sub>n</sub>-Alk SO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> SO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>NR<sub>5c</sub>R<sub>6c</sub> alquilo especialmente tal como metilo etilo isopropilo tero-butilo sec-butilo 1,2

10 dimetilpropilo 1,1-dimetilpropilo

ciclopropilo o ciclobutilo especialmente tal como 1-metilciclopropilo 2-metilciclopropilo 2,2-dimetilciclopropilo ciclobutilo 2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo

di(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquil)amino piperid-1-ilo trombolin-4-ilo morfolin-4-ilo pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre átomos de fluor y

15 radicales alquilo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno fenoxi fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno fenilmercapto opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno

y el otro de Yc e Y1c se elige entre estos mismos valores y además entre hidrógeno no halógeno hidroxilo oxo NR<sub>5c</sub>R<sub>6c</sub> alquilo alcoxi y fenilo opcionalmente sustituidos pirazolilo y piridilo opcionalmente sustituidos

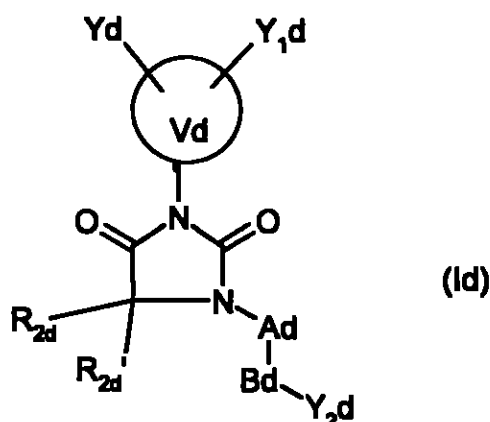
R<sub>2</sub> y R<sub>2c'</sub> representa un átomo de hidrógeno alquilo o forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros

Ac representa un enlace sencillo O- o -CH<sub>2</sub>

25 Bc representa un radical heterocíclico elegido entre 3- o 4- piridilo pirimidinilo 3- o 4- quinolilo azaindolilo y quinazolilo e indazolilo estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de Y<sub>2c</sub>

Y2c representa hidrógeno halógeno alquilo cicloalquilo hidroxilo alcoxi NH<sub>2</sub> NHalk N(alk)<sub>2</sub> 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

- 5 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 piperidinilo piperazinilo morfolinilo piperazinilo indolinilo pirindolinilo tetrahydroquinolina y azetidina
- 10 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 OCF<sub>3</sub> S(O)<sub>n</sub>-CF<sub>3</sub> CF<sub>3</sub> NH<sub>2</sub> NHAik y N(alk)<sub>2</sub> entendiéndose que todos los radicales
- 15 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 diastereoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de
- 20 fórmula (Ic) En particular R5c y R6c que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno alquilo cicloalquilo y fenilo estando los radicales alquilo y fenilo opcionalmente sustituidos o como alternativa R5c y R6c forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico elegido entre pirrolidinilo piperidinilo piperazinilo morfolinilo piperazinilo y azetidina
- 25 En particular Bc representa un radical heterocíclico elegido entre 3- o 4-piridinilo 1H pirrolo[2,3-b]piridin-4-il pirimidinilo y 3- o 4-quinolinilo Más particularmente Bc representa radicales 4-piridinilo y 4-quinolinilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de Y2c
- Especialmente son un objeto de la presente invención los productos de fórmula (I)
- 30 como se ha definido anteriormente que corresponden a la fórmula (Id)



en la que

Vd representa pindina pirimidina pirrol tofeno tiazol imidazol oxazol pirazol isoxazol indazol bencimidazol benzotiazol benzoxazol 2,3-dihidro-1H-indol 2,3-dihidro-1H-isoindol 2,3-dihidrobenzotiazol tiazol oxadiazol dihidrobenzotiazina benzodioxinilo benzopiranilo quinolilo

Yd e Y1d que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Y e Y1 se elige entre alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluor fenilo O-fenilo S(O)n-alquilo S(O)n alquilfenilo y morfolino y el otro de Y e Y1 se elige entre estos mismos valores y además entre los siguientes valores átomos de F Cl y Br radicales hidroxilo oxo ciano carboxilo libre o esterificado COCH3 fenilo O fenilo S(O)n alquilo S(O)n-alquilfenilo y morfolino

estando todos los radicales alquilo y fenilo 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 un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno R2d y R2d' que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno metilo etilo o forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos 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-heteroarilo NH-CO fenilo NH-CO-heteroarilo NH-CO-NH-alquilo NH CO-NH-dialquilo NH-CO-NH-fenil estando 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 opcionalmente pueden formar

un anillo de pirrolidina piperidina morfolina o piperazina opcionalmente sustituido con uno o más alquilo

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)

Especialmente un objeto de la presente invención son los productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en los que

V representa pindina pinmidina pirrol tiofeno tiazol ditiazol imidazol oxazol isoxazol pirazol isoxazol indazol bencimidazol benzotiazol benzoxazol 2 3-dihidro-1H indol 2 3-dihidro-1H-Isoindol 2 3-dihidrobenzotiazol triazol oxadiazol dihidrobenzotiazina benzodioxinilo benzopirranilo quinolilo 1 2 3 4 tetrahydroquinolilo

estando el átomo de S que puede contener V opcionalmente oxidado por uno o dos átomos de oxígeno

Yo Y e Y1 que pueden ser iguales o diferentes son tales que Yo representa hidrógeno o alquilo y uno de Y e Y1 se elige entre alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor fenilo O-fenilo S(O)n-alquilo S(O)n-alquilfenilo y morfolino y el otro de Y e Y1 se elige entre estos mismos valores y además entre los siguientes valores átomos de F Cl y Br hidroxilo oxo ciano carboxilo libre o esterificado COCH<sub>3</sub> -alquil-CO-piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo fenilo O-fenilo S(O)n-alquilo S(O)n-alquilfenilo y morfolino

estando todos los radicales alquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo alcoxi OCF<sub>3</sub> ciano amino alquilamino y dialquilamino y un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub> que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido con anillo o heteroanillo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre halógeno alquilo OH o alcoxi

A representa CH<sub>2</sub>

B representa un radical quinolilo pinimidinilo o pindilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales iguales o diferentes elegidos entre halógeno -NH<sub>2</sub> -NH-alquilo y N(alk)<sub>2</sub> estando el alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno -NH-CO-N(alk)<sub>2</sub> fenilo -NH-fenilo NH-heteroanillo NH heterocicloal

- quilo -NH-CO-fenilo y NH-CO-heteroanilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales iguales o diferentes elegidos entre halógeno alquilo alcoxi N(alk)2 CO2H CO2etilo y CO-N(alk)2
- 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) R2 y R2 que pueden ser iguales o diferentes pueden elegirse entre hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido con benzotienilo
- Más particularmente en los productos de fórmula (I) B puede representar un radical quinolilo pirimidinilo o pindilo estando el pirimidinilo opcionalmente sustituido con NH2 y el pindilo opcionalmente sustituido con halógeno -NH-CH2 CF3 -NH CO-N(alk)2 NH pindilo -NH-tiazolilo -NH-pirimidinilo y NH-pirazolilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales iguales o diferentes elegidos entre halógeno alquilo y alcoxi fenilo y -NH-fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales iguales o diferentes elegidos entre alquilo alcoxi CO2H CO2etilo N(alk)2(ex42) y CO-N(alk)2 NH-CO-fenilo y -NH-CO pinilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales iguales o diferentes elegidos entre alcoxi
- En otra realización 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
- Más particularmente B representa radicales 4-pindilo y 4-quinolilo sustituidos con uno o dos radicales elegidos entre F Cl OH NH2 y OCH3
- Especialmente un objeto de la presente invención son los productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la que V se elige entre los valores definidos anteriormente
- R2 y R2 que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno y alquilo
- A representa CH2
- B representa un radical quinolilo o pindilo
- estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantioméricas

ncas 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 un objeto de la invención son los productos de la fórmula (I)

5 como se ha definido anteriormente en los que

V representa pindina pirimidina pirrol tiofeno tiazol imidazol oxazol pirazol isoxazol indazol bencimidazol benzotiazol benzoxazol 2 3-dihidro-1H-indol 2 3-dihidro-1H-isoindol 2 3-dihidrobenzotiazol triazol oxadiazol dihidrobenzotiazina benzodioxnilo benzopiranilo quinolilo

10 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 átomos de fluor fenilo O fenilo S(O)n-alquilo S(O)n alquilfenilo y morfolino y uno o el otro de Y e Y1 se elige entre estos mismos valores y además entre los siguientes valores átomos de F Cl y Br hidroxilo oxo ciano carboxilo libre o esterificado COCH3 fenilo O-  
15 fenilo S(O)n alquilo S(O)n alquilfenilo y morfolino

estando todos los radicales alquilo y fenilo 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 un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno

20 R2 y R2 que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno y 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  
25 minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

En particular V representa pindina pirimidina pirrol tiofeno tiazol imidazol oxazol pirazol isoxazol indazol bencimidazol benzotiazol benzoxazol 2 3-dihidro-1H-indol 2 3-dihidro-1H-isoindol 2 3-dihidrobenzotiazol estando todos  
30 estos radicales opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente

Más particularmente V representa 2 3-dihidro-1H-indol y pirazol

Entre los productos de la fórmula (I) a los que se puede hacer una mención más específica están los mencionados a continuación

3-(5-Isopropil-tiazol-2-il)-5 5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2 4-diona

3-(5-terc-Butil 2H-pirazol-3-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina 2,4-diona

3-(1-Acetil 3,3-dimetil 2,3-dihidro 1H-indol-6-il)-5,5-dimetil 1-quinolin-4 ilmetil-imidazolidina 2,4-diona

- 5 - 3-(3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il) 5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil- imidazolidina-2,4-diona

Trifluoroacetato de 5,5-dimetil 3-(2-oxo-4-trifluorometil-2H-1-benzopiran 7-il) 1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina 2,4-diona

- 10 - Trifluoroacetato de 3-(2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3 benzodioxin 7-il) 5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

3-(1-Acetil 2,3-dihidro-1H indol 5-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

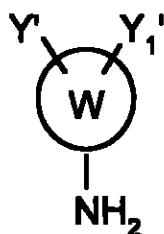
- 15 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

Entre los productos de la fórmula (I) a los que se puede hacer una mención más específica están los mencionados a continuación

- 20 - 3-(5-Isopropil tiazol-2 il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina 2,4-diona
- 3-(5-terc-Butil 2H-pirazol-3 il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil imidazolidina-2,4-diona
- 3 (1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H indol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina 2,4-diona
- 25 - 3-(3,3-Dimetil-2,3-dihidro 1H indol-6-il) 5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil imidazolidina 2,4-diona

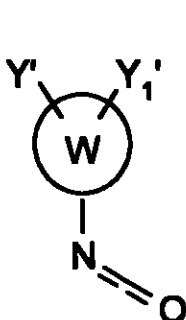
estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

- 30 Los compuestos de la fórmula general I pueden prepararse convirtiendo inicialmente un compuesto heterocíclico de la fórmula general 1 en la que Y e Y1 tienen los significados indicados para Y e Y1

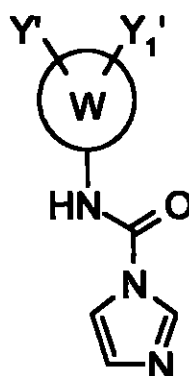


1

- 5 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



2

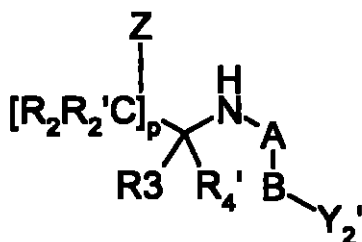


3

- 10 Estos derivados reactivos se preparan en un disolvente orgánico inerte tal como por ejemplo tolueno 1 2-dicloroetano o THF a una temperatura entre  $-20^{\circ}\text{C}$  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  $+5^{\circ}\text{C}$  durante la adición y la temperatura de reflujo para completar la reacción La reacción puede asistirse por la adición de una base pero preferiblemente se realiza
- 15 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
- 20 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-

butóxido 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

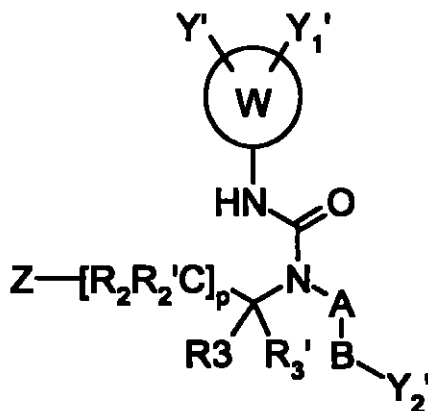


5

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

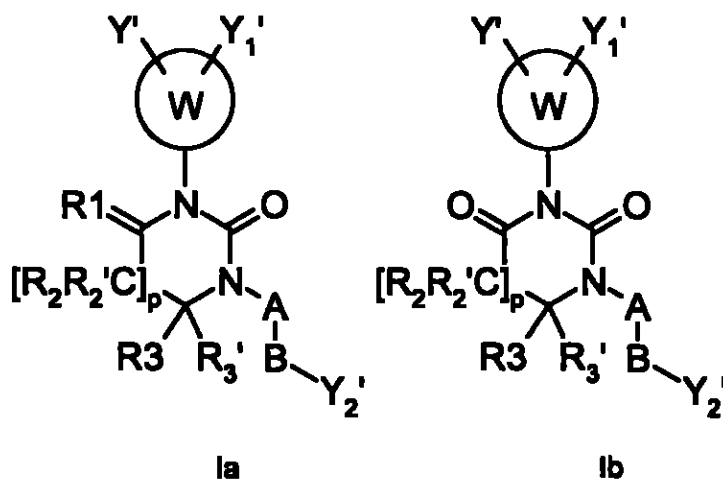
10



5

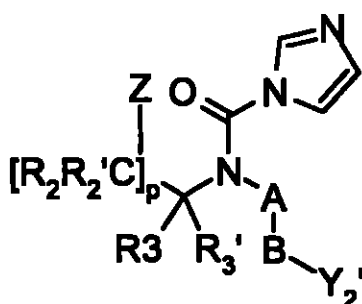
En el caso en el que Z sea CN se obtienen los productos de la fórmula general la (R1 = N) y pueden convertirse mediante la acción de un ácido mineral acuoso en los compuestos de la fórmula general Ib

15



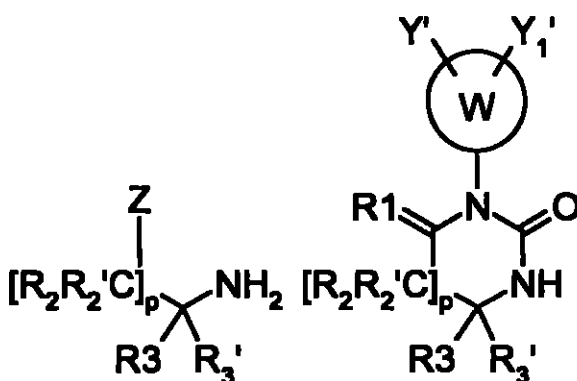
Los compuestos de las fórmulas generales Ia y Ib preparados de esta forma en las que las variables tienen los significados indicados anteriormente para los compuestos de la fórmula general I pueden convertirse por reacciones de derivatización conocidas por los especialistas en la técnica en compuestos 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 difosgeno 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. Después se hacen reaccionar los intermedios tales como por ejemplo los derivados de la fórmula general 6 (de la reacción de 4 con carbonilimidazol) en un disolvente tal como por ejemplo DMF tolueno 1,2-dicloroetano o THF con un compuesto de amino heterocíclico 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 la 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 se convierten después por la acción de un haluro Hal-A-B Y<sub>2</sub> o un reactivo relacionado de reactividad similar en el que A B e Y<sub>2</sub> tienen los significados mencionados para A, B y Y<sub>2</sub> y que se obtienen por procesos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica en compuestos de la fórmula general la

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 de 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
  - 10 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 sulfoxido 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
  - 15 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
  - 20 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
  - 25 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
- 30 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

5 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 trimetilsilo terc-butilodimetilsilo metoximetilo tetrahidropiranilo bencilo o acetilo

10 los grupos amino pueden protegerse por ejemplo con radicales acetilo tritilo bencilo terc-butoxicarbonilo benciloxicarbonilo 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 etilenoditiocetal

15 - las funciones ácido de los productos descritos anteriormente pueden si se desea amidarse con una amina primaria o secundaria por ejemplo en cloruro de metileno en presencia de por ejemplo hidroccloruro de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida a temperatura ambiente

20 - las funciones ácido pueden protegerse por ejemplo en forma de ésteres formados con ésteres 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

25 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 éster 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

30 c) Los grupos alquiltio 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 sulfóxido o sulfona en condiciones convencionales conocidas por los especialistas en la técnica por ejemplo con perácidos tales como por ejemplo

5 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 alquilo y el reactivo tal como especialmente

10 un perácido

La producción de la función sulfona puede promoverse con una mezcla del producto que contiene un grupo alquilo 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

15

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

20

Las posibles funciones de carboxilo libre de los productos descritos pueden si se desea reducirse a una función alcohol especialmente con hidruro de boro

25

f) Las posibles funciones alcoxi tales como especialmente metoxi en los productos descritos anteriormente pueden si se desea convertirse en una función hidroxilo en 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

30

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

5 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 trialkylestano 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

10 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

15 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-  
20 toluenesulfónico ácido fórmico o ácido trifluoroacético o como alternativa mediante hidrogenación catalítica

El grupo ftalimido puede retirarse con hidrazina

25 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

30 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

~~124~~  
124

mencionarse incluyen los siguientes grupos protectores para el radical amino terc-butilo terc-amilo tricloroacetilo cloroacetilo benzhidrilo tritilo formilo benciloxycarbonilo

Los grupos protectores que pueden mencionarse para el radical hidroxilo incluyen  
5 radicales tales como formilo cloroacetilo tetrahidropiranilo 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  
10 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 prefendo de retirada es hidrólisis de ácido con ácidos elegidos entre ácido clorhídrico ácido benzenosulfónico o ácido  
15 para toluenesulfónico 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

20 Un ejemplo de retirada del grupo terc-butildimetilsililo 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  
25 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 amudación de un radical COOH se realiza en condiciones convencionales Sobre un ~~derivado~~ derivado funcional del ácido puede usarse una amina  
30 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

~~125~~  
125

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)

- 5 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 in Organic Chemistry" John Wiley y Sons 1991

- 10 Los compuestos amino heterocíclicos de la fórmula general 1 en algunos casos 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 un especialista en la técnica Los precursores 4 pueden obtenerse por ejemplo por aminación reductora de aldehídos de la fórmula general OHC-A - B-Y<sub>2</sub> 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 proteínas quinasas se menciona especialmente IGF1R

- 20 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

- 25 De esta manera un objeto de la invención es el uso como productos medicinales de los productos farmacéuticamente aceptables de fórmula general (I)

Particularmente un objeto de la presente invención es el uso como compuestos medicinales de los productos enumerados a continuación

- 30 - 3-(5-Isopropil-tiazol-2-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona  
- 3-(5-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona  
- 3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona  
- 3-(3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidi

na-2 4-diona

- Trifluoroacetato de 5 5-dimetil-3 (2-oxo-4-trifluorometil-2H 1-benzopirán-7-il)-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2 4-diona

5 - Trifluoroacetato de 3-(2 2-dimetil-4-oxo-4H 1 3-benzodioxin 7-il)-5 5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina 2 4-diona

3-(1-Acetil 2 3-dihidro-1H-indol-5-il)-5 5-dimetil 1-quinolin-4 ilmetil imidazolidina-2 4-diona

10 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

15 - 3-(5-Isopropil-tiazol-2-il) 5 5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2 4-diona  
3-(5-terc-Butil 2H-pirazol 3-il)-5 5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2 4-diona

3-(1-Acetil-3 3-dimetil 2 3-dihidro-1H-indol-6-il)-5 5-dimetil 1-quinolin-4-ilmetil imidazolidina 2 4-diona

20 - 3-(3 3-Dimetil-2 3-dihidro-1H indol-6-il) 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)

25 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)

30 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

acueros 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

- 5 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 quinasa y especialmente de una proteína quinasa

10 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

15 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

20 IGF1 Raf EGF PDGF VEGF Tie2 KDR FIt1 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 dicha proteína quinasa se elige entre el siguiente grupo IGF1 cdc7 Aurora1-2 Src Jnk FAK KDR IR Tie2 CDK7 CDK2 y EGFR

25 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

30 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

5 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

10 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  
15 proliferación de células mesangiales acromegalia trastornos metabólicos alergias asma enfermedad de Crohn trombosis enfermedades del sistema nervioso retinopatía psoriasis artritis reumatoide diabetes degeneración muscular envejecimiento degeneración macular asociada con la edad enfermedades oncológicas y cáncer

20 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  
25 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  
30 resistentes a agentes citotóxicos

Entre estos 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 ovarios cáncer de útero cáncer cerebral cáncer renal cáncer de 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

5 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

10 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  
15 contienen principios activos de otros productos medicinales de quimioterapia para  
combatir el cáncer

Tales agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales usados  
comunmente

20 Como ejemplos de inhibidores conocidos de proteína quinasas pueden  
mencionarse especialmente butirólactona flavopindol 2 (2 hidroxietilamino)-6  
bencilamino-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  
25 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  
30 compuestos de platino 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

- 5 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
- 10 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.

- 15 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
- 20 fórmula (I) como se ha definido anteriormente e ilustran la presente invención aunque sin limitarla

Ejemplo 1 5-isopropil-3-(4-fenil-tiazol 2 il) 1-pindin-4-ilmetil-imidazolidina 2 4-diona  
Se trataron 550 mg (2.8 mmol) de difosgeno en 20 ml de 1,2-dicloroetano a -20 °C con una solución de 198 mg (1.1 mmol) de 2-amino-4-feniltiazol en 20 ml de 1,2-dicloroetano. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante 5h. El disolvente se evaporó y el aceite residual se recogió en 40 ml de THF. Se añadieron 250 mg (2.25 mmol) de éster metílico del ácido 3-metil-2-[(pindin-4-ilmetil)-amino]-butírico en 20 ml de THF y la mezcla se calentó a reflujo durante 10h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por

- 30 HPLC preparativa (columna C18 de fase inversa elución con un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético). La liofilización de las fracciones seleccionadas produjo 48 mg del compuesto deseado.

MS (ES+) m/e = 393

HPLC Tiempo de retención [min] = 1.54

**Ejemplo 2 5-isopropil 3-(5-fenil-pindin-2-il)-1-pindin-4-ilmetil imidazolidina 2 4-diona**

Este producto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando 1 1g (5 6 mmol) de difosgeno 383 mg (2 25 mmol) de 5-fenil pindin-2-ilamina y 500 mg (2 25 mmol) de éster metílico del ácido 3-metil-2-[(pindin-4-ilmetil)-amino]-butírico Rendimiento 46 mg

MS (ES+) m/e = 387

HPLC Tiempo de retención [min] = 1 43

**Ejemplo 3 Trifluoroacetato de 5 isopropil-3-(2 metil-3-oxo-3 4-dihidro-2H-benzo[1 4]tiazin-6-il)-1-pindin-4-ilmetil-imidazolidina-2 4-diona**

Este producto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 usando 757 mg (4 5 mmol) de 2-amino-6-fluorobenzotiazol 1 3 g (6 6 mmol) de difosgeno 500 mg (2 57 mmol) de 6-amino-2 metil 2H 1 4-benzotiazin 3-(4H)-ona 571 mg (2 57 mmol) de éster metílico del ácido 3-metil-2-[(pindin-4-ilmetil)-amino]-butírico y dioxano en lugar de THF Rendimiento 675 mg

MS (ES+) m/e = 411

HPLC Tiempo de retención [min] = 1 49

**Ejemplo 4 5-isopropil 3-(1-metil-1H-indazol 5-il) 1-pindin-4-ilmetil imidazolidina-2 4-diona compuesto con ácido trifluoroacético**

Se trataron 616 mg (3 8 mmol) de carbonildimidazol y 31 mg (0 45 mmol) de imidazol en 8 ml de THF a 0°C con 462 1 mg (3 14 mmol) de 1-metil-1H indazol-6-ilamina en 10 ml de THF y se agitó durante 1h Se añadieron 500 mg (2 25 mmol) de éster metílico del ácido 3-metil-2-[(pindin-4-ilmetil)-amino] butírico y la mezcla se agitó a reflujo durante 3h Después de dejar en reposo durante una noche la mezcla se filtró el disolvente se evaporó 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%) La liofilización de las fracciones seleccionadas produjo 135 mg del compuesto deseado

MS (ES+) m/e = 364

HPLC Tiempo de retención [min] = 1 10

**Ejemplo 5 5-isopropil 1 pindin-4-ilmetil 3-quinolin-2-il-imidazolidina-2 4-diona compuesto con ácido trifluoroacético**

Este producto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 4 usando 31 mg (0 45 mmol) de Imidazol 988 mg (3 82 mmol) de carbonildimidazol 454 mg (3 15 mmol) de 2-aminoquinolina y 500 mg (2 249 mmol) de éster

~~132~~  
132

metílico del ácido 3-metil-2-[(pindín-4-ilmetil)-amino]-butírico Rendimiento 660 mg  
MS (ES+) m/e = 361

HPLC Tiempo de retención [min] = 1.21

- 5 Ejemplo 6 Trifluoroacetato de 5-isopropil-1-pindín-4-ilmetil-3-(2 trifluorometil 3H-benzimidazol-5-il)-imidazolidina-2,4-diona

Este producto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 4 usando 616 mg (3.8 mmol) de carbonildimidazol 31 mg (0.45 mmol) de imidazol 632 mg (3.14 mmol) de 5-amino-2-(trifluorometil) benzimidazol y 500 mg (2.25 mmol) de éster metílico del ácido 3-metil-2-[(pindín-4-ilmetil)-amino]-butírico Rendimiento 380 mg

MS (ES+) m/e = 418

HPLC Tiempo de retención [min] = 1.14

- 15 Ejemplo 7 3-(5-Bromo-pindín-2-il)-5,5-dimetil-1-pindín-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona compuesto con ácido trifluoroacético

Este producto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 4 usando 4.0 g (24.5 mmol) de carbonildimidazol 0.44 g (6.5 mmol) de imidazol 3.5 g (20.2 mmol) de 2-amino-5-bromopindina y 3.0 g (14.4 mmol) de éster metílico del ácido 2-metil-2-[(pindín-4-ilmetil)-amino] propiónico Rendimiento 900 mg

MS (ES+) m/e = 375

20 HPLC Tiempo de retención [min] = 0.96

- Ejemplo 8 5,5-dimetil-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-1-pindín-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona compuesto con ácido trifluoroacético

Este producto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 4 usando 778 mg (4.8 mmol) de carbonildimidazol 73 mg (1.08 mmol) de imidazol 582 mg (3.36 mmol) de 2-amino-4-feniltiazol y 489 mg (2.35 mmol) de éster metílico del ácido 2-metil-2-[(pindín-4-ilmetil)-amino]-ácido propiónico Rendimiento 1000 mg

MS (ES+) m/e = 379

25 HPLC Tiempo de retención [min] = 1.37

- 30 Ejemplo 9 Trifluoroacetato de 5,5-dimetil-3-(2-oxo-4-trifluorometil-2H-1-benzopirán-7-il)-1-pindín-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Se disolvieron 5.1 g (25 mmol) de éster metílico del ácido 2-metil-2-[(pindín-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 TA. Una alícuota de 2 ml de esta solución se añadió a 115 mg (0.5 mmol) de 7-amino-4-trifluorometilcoumanna disuelta 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 NaHCO<sub>3</sub> 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.
- 10 MS (ES+) m/e = 432  
HPLC Tiempo de retención [min] = 1.45  
Ejemplo 10 Trifluoroacetato de 5,5-dimetil-3-[5-(propano-1-sulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1-pindin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona  
Este producto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 9 usando 120 mg de 2-amino-5-N-propilsulfonilbenzimidazol. Rendimiento 43.5 mg.  
MS (ES+) m/e = 441.15  
HPLC Tiempo de retención [min] = 0.96  
Ejemplo 11 Trifluoroacetato de 5,5-dimetil-3-(5-fenoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-pindin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona  
Este producto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 9 usando 113 mg de 5-fenoxi-1H-benzimidazol-2-ilamina. Rendimiento 30.1 mg.  
MS (ES+) m/e = 427.16  
HPLC Tiempo de retención [min] = 1.31
- 25 Ejemplo 12 Trifluoroacetato de 5,5-dimetil-1-pindin-4-ilmetil-3-quinolin-3-il-imidazolidina-2,4-diona  
Este producto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 9 usando 72 mg de 3-aminoquinolina. Rendimiento 32.2 mg.  
MS (ES+) m/e = 346.14
- 30 HPLC Tiempo de retención [min] = 0.96  
Ejemplo 13 Trifluoroacetato de 3-[5-(2-cloro-6-fluorobencil-sulfanil)-2H-1,2,4-triazol-3-il]-5,5-dimetil-1-pindin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona  
Este producto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 9 usando 129 mg de 3-[(2-cloro-6-fluorobencil)sulfanil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina.

Rendimiento 37.4 mg

MS (ES+) m/e = 460.09

HPLC Tiempo de retención [min] = 1.24

5 Ejemplo 14 Trifluoroacetato de 5,5-dimetil-3-(5-morfolin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Este producto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 9 usando 84.8 mg de 3-amino-5-morfolino-1,2,4-triazol. Rendimiento 50.8 mg

MS (ES+) m/e = 371.17

10 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.70 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 1.58 (s, 6H)

Ejemplo 15 Trifluoroacetato de 5,5-dimetil-3-(5-morfolin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Este producto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 9 usando 84.1 mg de morfolin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-ilamina. Rendimiento 13.3 mg

15 MS (ES+) m/e = 372.16

HPLC Tiempo de retención [min] = 0.75

Ejemplo 16 Trifluoroacetato de 3-(2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-7-il)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

20 Este producto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 9 usando 96.6 mg de 7-amino-2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxin-4-ona. Rendimiento 33 mg

MS (ES+) m/e = 395

HPLC Tiempo de retención [min] = 1.15

25 Ejemplo 17 5,5-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

30 A una solución de 344 mg de di-imidazol-1-il-metanona y 18 mg de imidazol en 6 ml de tetrahidrofurano se le añadió lentamente una solución de 300 mg de 2-amino-4-metil-tiazol en 1 ml de tetrahidrofurano a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1 hora se añadieron 320 mg de éster metílico del ácido 2-metil-2-[(quinolin-4-ilmetil)amino]propiónico y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 2 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%. La liofilización de la solución produjo un sólido blanco.

Rendimiento 575 mg

MS (ES+) m/e = 367

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 9.03 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)

Ejemplo 18 5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-imidazolidina-2,4-diona

- 10 Este compuesto se preparó por analogía al ejemplo 17 usando 300 mg de la correspondiente heteroanilamina en lugar de 2-amino-4-metil-tiazol. Rendimiento 45 mg

MS (ES+) m/e = 421

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.97 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 5.26 (s, 2H), 1.50 (s, 6H)

Ejemplo 19 3-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Este compuesto se preparó por analogía al ejemplo 17 usando 300 mg de la correspondiente heteroanilamina en lugar de 2-amino-4-metil-tiazol. Rendimiento

- 20 246 mg

MS (ES+) m/e = 409

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.97 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.30 (s, 9H)

- 25 Ejemplo 20 5,5-dimetil-3-(5-metil-tiazol-2-il)-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Este compuesto se preparó por analogía al ejemplo 17 usando 300 mg de la correspondiente heteroanilamina en lugar de 2-amino-4-metil-tiazol. Rendimiento 195 mg

- 30 MS (ES+) m/e = 367

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.99 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)

Ejemplo 21 3-(5-isopropil-tiazol-2-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Este compuesto se preparó por analogía al ejemplo 17 usando 300 mg de la correspondiente heteroanilamina en lugar de 2-amino-4-metil-tiazol. Se preparó 2-amino-isopropil-1,3-tiazol de acuerdo con un procedimiento publicado por Paolo Pavarello et al. Solicitud de Patente de Estados Unidos 2003134836

5 Rendimiento 204 mg

MS (ES+) m/e = 395

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.97 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.26 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.30 (d, 6H)

10 Ejemplo 22 3-(5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

El siguiente compuesto se preparó por analogía con el ejemplo 17 usando 300 mg de 5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina en lugar de 2-amino-4-metil-tiazol. El producto bruto resultante se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol. Rendimiento 65 mg

15

MS (ES+) m/e = 390

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.94 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 0.87 (m, 2H), 0.65 (m, 2H)

20 Ejemplo 23 3-(5-terc-butil-2H-pirazol-3-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

A una solución de 426 mg de trifosgeno en 2 ml de tolueno a 20°C se le añadieron 200 mg de 5-terc-butil-2H-pirazol-3-ilamina en 1 ml de tolueno y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de esto la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 80°C. Después de la retrada del disolvente a presión reducida el residuo se disolvió en 2 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 371 mg de éster metílico del ácido 2-metil-2-[(quinolin-4-ilmetil)-amino]-propiónico en 1 ml de tolueno. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se calentó durante 2 horas a 80°C. Después de enfriar a temperatura

25

30 ambiente el sólido separado se retiró por filtración y el filtrado 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 la solución produjo un sólido que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida con un gradiente de n-heptano/acetato de etilo. Las fracciones que contenían el

producto se evaporaron para producir un sólido blanco  
Rendimiento 8 mg

MS (ES+) m/e = 392

1H-NMR (500 MHz DMSO/TMS) d = 13 80 (s 1H) 8 89 (d 1H) 8 27 (d 1H) 8 09  
5 (d 1H) 7 83 (t 1H) 7 72 (t 1H) 7 55 (d 1H) 6 13 (s 1H) 5 13 (s 2H) 1 41 (s  
6H) 1 30 (s 9H)

Ejemplo 24 - 3-(1-Acetil-1H-indol-5-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

a) Se preparó N-acetil-5-nitroindol de acuerdo con un procedimiento publicado por  
10 Allan E Hydorn J Org Chem 1967 32(12) 4100-4101 usando 1 g de 5-  
nitroindol

b) N-Acetil-5-aminoindol Una mezcla de 840 mg de N acetil-5-nitroindol 100 mg de  
paladio al 10% sobre sulfato de bario y 10 ml de etanol se agitó durante 2 horas en  
una atmósfera de hidrógeno La mezcla se filtró a través de un cartucho chem elut  
15 y el compuesto se eluyó con etanol Después de la concentración 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 la solución produjo un sólido blanco Rendimiento 590 mg  
MS(ES+) m/e=175 Se obtuvieron 160 mg de 1 (5-amino-2,3-dihidro-indol-1-il)-  
20 etanona como un producto secundario de la hidrogenación anterior Rendimiento  
160 mg MS(ES+) m/e=177

c) El compuesto del título se preparó de una forma análoga a la del Ejemplo 17  
usando 300 mg de N-acetil-5-aminoindol en lugar de 2-amino-4-metil-tiazol El  
producto bruto resultante se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida  
25 sobre gel de sílica con un gradiente de diclorometano/metanol  
Rendimiento 130 mg

MS (ES+) m/e = 427

1H-NMR (500 MHz DMSO/TMS) d = 8 90 (d 1H) 8 43 (d 1H) 8 29 (d 1H) 8 10  
(d 1H) 7 98 (d 1H) 7 85 (t 1H) 7 73 (m 2H) 7 68 (d 1H) 7 42 (d 1H) 6 85 (d  
30 1H) 5 18 (s 2H) 2 69 (s 3H) 1 46 (s 6H)

Ejemplo 25 - 3-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

a) La 1 (5-amino-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona se preparó por reducción catalítica  
de N acetil-5-nitroindol como se describe en el Ejemplo 24

b) El compuesto del título se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 17 usando 160 mg de 1-(5-amino-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona como material de partida. En este caso el producto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo/etanol.

5 Rendimiento 9 mg

MS (ES+) m/e = 429

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.88 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.43 (s, 6H).

10 Ejemplo 26 3-(1H-Indol-5-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

A una solución de 20 mg de 3-(1-acetil-1H-indol-5-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona en 1 ml de etanol se le añadieron 26 mg de hidróxido potásico y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El producto se aisló por filtración, se disolvió en 2 ml de acetonitrilo y 5 ml de agua y se liofilizó para producir un sólido blanco. Rendimiento 9 mg.

MS (ES+) m/e = 385

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 11.30 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 1.44 (s, 6H).

20 Ejemplo 27 - 3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Se preparó 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona de acuerdo con un procedimiento publicado por Daniel Elbaum et al. Solicitud de Patente de Estados Unidos 6114365.

25 El compuesto del título se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 17 usando 100 mg de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en lugar de 2-amino-4-metil-tiazol. Rendimiento 28 mg.

MS (ES+) m/e = 457

30 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.97 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.35 (s, 6H).

Ejemplo 28 - 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Se disolvieron 230 mg de 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-

- dimetil-1-quinolin-4-ilmetil imidazolidina 2,4-diona en 5 ml de agua y 5 ml de una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico en un vial de procesamiento. Después de cerrar herméticamente con una plancha de teflón, el vial se puso en un microondas y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 120°C con calentamiento por microondas (Emrys Optimizer Personal Chemistry). El disolvente 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%). La liofilización de la solución produjo un sólido blanco.
- MS (ES+) m/e = 414
- <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.97 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.78 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.28 (s, 6H).
- Los experimentos de LC/UV/MS se realizaron con una bomba de agua 1525, un detector de UV 2488 y un espectrómetro de masas multiplexado ESI-TOF (Micromass MUX LCT) usando columnas YMC J sphere H80 (30×2.1 mm, 4 μm, 80 Å). Los datos de UV se registraron a 220 nm y a 254 nm. Para separación de gradiente: H<sub>2</sub>O+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<sup>-1</sup>. De esta manera, los ejemplos 29 a 70 cuya preparación se muestra a continuación son productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente e ilustran la presente invención aunque sin limitarla.
- A continuación se describe el procedimiento general para la síntesis de los ejemplos 29 a 70.
- Etapas A y B**
- Se disolvieron 5.17 mmol de 1,1-carbonildimidazol y 0.86 mmol de imidazol en 10 ml de THF y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de la amina aromática (4.31 mmol) en una cantidad adecuada de THF (5 a 10 ml) durante 15 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. Después se añadieron 4.3 mmol de N<sub>2</sub> y 4.3 mmol de hidrocloruro del éster metílico del ácido 2-amino-2-metil-propiónico y la mezcla resultante se agitó hasta que se completó la reacción. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto tiene una pureza suficiente para su uso en la siguiente etapa.
- Etapas 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 3h. Después de la evaporación del disolvente el material resultante tiene una pureza suficiente para su uso en la siguiente etapa.

#### Etapa D

- 5 Se disuelven 0.317 mmol de la hidantoína de la etapa C y 0.634 mmol de 2-cloro-4-clorometil-piridina en 5 ml de DMF y después de la adición de 1.427 mmol de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  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.

#### 10 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  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  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 entre 9% y 65%.

#### Etapa F

- 20 Se disuelven 0.39 mmol del producto de la etapa 4 y 0.43 mmol del ácido correspondiente en 5 ml de DMF se añaden 0.09 mmol de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  y 0.9 ml de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 N y la mezcla resultante se calienta a 100 C hasta que se completa la reacción (controlada por TLC). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre un sistema de HPLC. Los rendimientos están entre 20% y 70%.

#### 25 Ejemplo 29

3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-[2-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-ilmetil]-imidazolidina 2,4-diona

Se preparó a partir de 1-(6-Amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en la etapa A y usando 2-aminopirazina en las etapas B, C, D y E.

- 30  $\text{M}+\text{H}^+$  medido = 500.24

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1.33

#### Ejemplo 30

3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-[2-(piridin-3-ilamino)-

pindin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona

Se preparó a partir de 1-(6-Amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en la etapa A y usando 3-aminopindina en las etapas B, C, D y E

M+H<sup>+</sup> medido = 499,25

5 LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,36

#### Ejemplo 31

3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-5,5-dimetil-1-[2-(pirazin-2-ilamino)-pindin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona

10 Se preparó a partir de 5-terc-butil-isoxazol-3-ilamina en la etapa A y usando 2-aminopirazina en las etapas B, C, D y E

M+H<sup>+</sup> medido = 436,22

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,28

#### 15 Ejemplo 32

3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-5,5-dimetil-1-[2-(pindin-4-ilamino)-pindin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona

Se preparó a partir de 5-terc-butil-isoxazol-3-ilamina en la etapa A y usando 4-aminopindina en las etapas B, C, D y E

20 M+H<sup>+</sup> medido = 435,22

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,34

#### Ejemplo 33

3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-[2-(pindin-4-ilamino)-pindin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona compuesto con ácido trifluoroacético

25 Se preparó a partir de 1-(6-Amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en la etapa A y usando 4-aminopindina en las etapas B, C, D y E

M+H<sup>+</sup> medido = 499,25

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,23

30

#### Ejemplo 34

3-{4-[3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]-pindin-2-il}-1,1-dimetil-urea

Se preparó a partir de 1-(6-Amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en la

etapa A y usando N N-dimetilurea en las etapas B C D y E

M+H+ medido = 483 26

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 26

5 Ejemplo 35

3-{4-[3-(1-Acetil 3 3-dimetil-2 3-dihidro-1H indol-6-il) 5 5-dimetil-2 4-dioxo- imidazo-  
lidin 1 ilmetil]-piridin-2-il}-1 1-dimetil-urea

Se preparó a partir de 1-(6-Amino-3 3-dimetil-2 3-dihidro-indol 1-il)-etanona en la  
etapa A y usando N N-dimetilurea en las etapas B C D y E

10 M+H+ medido = 483 26

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 26

Ejemplo 36

3-(1-Acetil-3 3-dimetil-2 3-dihidro-1H-indol-6-il) 1-(2-cloro-piridin-4-ilmetil) 5 5-  
15 dimetil-imidazolidina-2 4-diona

Se preparó a partir de 1-(6-amino-3 3-dimetil-2 3-dihidro-indol 1-il)-etanona en la  
etapa A y usando las etapas B C y D

M+H+ medido = 441 17

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 95

20

Ejemplo 37

3-(5-terc-butil-isoxazol 3-il)-5 5-dimetil-1 [2-(piridin-3-ilamino) piridin-4-ilmetil]  
imidazolidina-2 4-diona

Se preparó a partir de 5-terc-butil isoxazol-3-ilamina en la etapa A y usando 3-  
25 aminopiridina en las etapas B C D y E

M+H+ medido = 435 22

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 34

Ejemplo 38

30 3-(2-Acetil-4 4-dimetil-1 2 3 4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-5 5-dimetil-1-{2-(piridin-4-  
ilamino)-piridin-4-ilmetil}-imidazolidina-2 4-diona

Se preparó a partir de 1-(7-amino-4 4-dimetil-3 4-dihidro-1H isoquinolin-2-il)-  
etanona en la etapa A y usando 4-aminopiridina en las etapas B C D y E

M+H+ medido = 513 26

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 22

#### Ejemplo 39

5 N-{4-[3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmetil]-pindin-2-yl}-3-metoxi-benzamida

Se preparó a partir de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-yl)-etanona en la etapa A y 3-metoxibenzamida en las etapas B, C, D y E

M+H<sup>+</sup> medido = 556 26

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 52

10

#### Ejemplo 40

N-{4-[3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmetil]-pindin-2-yl}-4-metoxi-benzamida

15 Se preparó a partir de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-yl)-etanona en la etapa A y 4-metoxibenzamida en las etapas B, C, D y E

M+H<sup>+</sup> medido = 556 26

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 47

#### Ejemplo 41

20 3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-yl)-1-[2-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilamino)-pindin-4-ylmetil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona

Se preparó a partir de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-yl)-etanona en la etapa A y 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilamina en las etapas B, C, D y E

M+H<sup>+</sup> medido = 580 26

25 LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 21

#### Ejemplo 42

N-{4-[3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmetil]-pindin-2-yl}-4-metoxi-benzamida

30 Se disuelven 50 mg del ejemplo 40 en 5 ml de etanol y se añaden 5 ml de HCl concentrado. La mezcla resultante se calienta a 50°C y se agita durante 4 horas. El disolvente se evapora al vacío y se recoge el producto.

M+H<sup>+</sup> medido = 514 25

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 21

**Ejemplo 43**

**3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1-[2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona**

- 5 Se preparó a partir de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en la etapa A y usando 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilamina en las etapas B, C, D y E

**M+H<sup>+</sup> medido = 516,26**

**LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,39**

10 **Ejemplo 44**

**N-{4-[3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]piridin-2-il}-2-metoxi-isonicotinamida**

Se preparó a partir de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en la etapa A y 3-metoxibenzamida en las etapas B, C, D y E

- 15 **M+H<sup>+</sup> medido = 557,24**

**LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,76**

**Ejemplo 45**

**3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1-[2-(4-metoxi-fenilamino)-piridin-4-ilmetil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona** compuesto con ácido trifluoroacético

- 20 Se preparó a partir de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en la etapa A y 4-metoxianilina en las etapas B, C, D y E

**M+H<sup>+</sup> medido = 528,25**

**LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,57**

25

**Ejemplo 46**

**3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1-[2-(2,6-dimetil-pirimidin-4-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona** compuesto con ácido trifluoroacético

- 30 Se preparó a partir de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en la etapa A y usando 2,6-dimetil-pirimidin-4-ilamina en las etapas B, C, D y E

**M+H<sup>+</sup> medido = 528,26**

**LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,39**

Ejemplo 47

3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-[2-(tiazol-2-ilamino)-pindin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó a partir de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en la etapa A y usando 2-aminotiazol en las etapas B, C, D y E

M+H+ medido = 505,2

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,37

Ejemplo 48

3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-[2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)-pindin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó a partir de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en la etapa A y usando 3,4,5-trimetoxianilina en las etapas B, C, D y E

M+H+ medido = 588,27

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,52

Ejemplo 49

4-{4-[3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]-pindin-2-il}-N,N-dimetil-benzamida compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó a partir de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en la etapa A y partiendo de ácido 4-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilbónico en las etapas B, C, D y F

M+H+ medido = 554,27

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,3

Ejemplo 50

3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-[2-(pirimidin-4-ilamino)-pindin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó a partir de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en la etapa A y usando 4-aminopirimidina en las etapas B, C, D y E

M+H+ medido = 500,24

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,34

**Ejemplo 51**

**N-{4-[3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmetil]-píridin-2-yl}-3-metoxibenzamida**

- 5 Se preparó a partir del ejemplo 44 usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 42

**M+H<sup>+</sup> medido = 514.24**

**LC/MS Tiempo de retención [min] = 1.26**

10 **Ejemplo 52**

**3-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-yl)-5,5-dimetil-1-[2-(píridin-3-ilamino)píridin-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-aminopiridina en las etapas B, C, D y E

- 15 **M+H<sup>+</sup> medido = 452.19**

**LC/MS Tiempo de retención [min] = 1.22**

**Ejemplo 53**

**3-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-yl)-1-(2-cloropíridin-4-ilmetil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona**

20

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<sup>+</sup> medido = 393.11**

**LC/MS Tiempo de retención [min] = 1.59**

25

**Ejemplo 54**

**3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimetil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetilamino)píridin-4-ilmetil]-imidazolidina-2,4-diona** compuesto con ácido trifluoroacético

- 30 Se preparó a partir de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidroindol-1-yl)etanona en la etapa A y usando 2,2,2-trifluoretilamina en las etapas B, C, D y E

**M+H<sup>+</sup> medido = 504.22**

**LC/MS Tiempo de retención [min] = 1.49**

**Ejemplo 55**

**3 (3 3-Dimetil-2 3-dihidro-1H-indol-6-il)-5 5-dimetil-1-[2 (piridin-4-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-imidazolidina-2 4-diona**

**5 Se preparó a partir del ejemplo 33 usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 42**

**M+H<sup>+</sup> medido = 457 23**

**LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 04**

**Ejemplo 56**

**10 Éster etílico del ácido 3-{4-[3-(1-acetil-3 3-dimetil-2 3-dihidro-1H-indol-6-il)-5 5-dimetil-2 4-dioxo-imidazolidin-1 ilmetil] piridin 2 ilamino}-benzoico compuesto con ácido trifluoroacético**

**Se preparó a partir de 1 (6-amino-3 3-dimetil-2 3-dihidro-indol 1-il)-etanona en la etapa A y usando 3-aminobenzoato de etilo en las etapas B C D y E**

**15 M+H<sup>+</sup> medido = 570 27**

**LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 42**

**Ejemplo 57**

**20 3-(3 3-Dimetil-2 3-dihidro-1H-indol-6-il)-1 [2-(4-metoxi-fenilamino)-piridin-4 ilmetil]-5 5-dimetil-imidazolidina 2 4-diona**

**Se disuelven 50 mg del ejemplo 40 en 5 ml de etanol y se añaden 5 ml de HCl concentrado. La mezcla resultante se calienta a 50 C y se agita durante 4 horas. El disolvente se evapora al vacío y se recoge el producto**

**M+H<sup>+</sup> medido = 486 25**

**25 LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 24**

**Ejemplo 58**

**3-(3 3-dimetil-2 3-dihidro-1H-indol-6-il)-1-[2 (2 6-dimetil pirimidin-4-ilamino) piridin-4-ilmetil]-5 5-dimetil-imidazolidina 2 4-diona**

**30 Se preparó a partir del ejemplo 46 usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 42**

**M+H<sup>+</sup> medido = 486 26**

**LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 02**

~~148~~  
148

**Ejemplo 59**

**3-(3 3-dimetil-2 3-dihidro-1H-indol-6-il)-1 [2 (4-metoxi-fenil)-pindin-4-ilmetil]-5 5-dimetil imidazolidina-2 4-diona**

- 5 Se preparó a partir de 1-(6-amino-3 3-dimetil-2 3-dihidro-indol-1-il)-etanona en la etapa A y usando ácido 4-metoxifenilbónico en las etapas B C D y F La 3-(3 3-dimetil 2 3-dihidro-1H-indol-6-il)-1-[2-(4 metoxi-fenil)-pindin-4-ilmetil]-5 5-dimetil-imidazolidina-2 4-diona resultante se somete a las mismas condiciones de reacción que las descritas en el ejemplo 42

**M+H<sup>+</sup> medido = 471 24**

- 10 **LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 29**

**Ejemplo 60**

**4-{4-[3-(3 3-dimetil-2 3-dihidro-1H-indol-6-il)-5 5-dimetil-2 4-dioxo-imidazolidin-1 ilmetil] pindin-2-il}-N N-dimetil-benzamida**

- 15 Se preparó a partir de 1-(6-amino-3 3-dimetil 2 3-dihidro-indol-1-il)-etanona en la etapa A y usando ácido 4-metoxifenilbónico en las etapas B C D y F La 3-(3 3-dimetil 2 3-dihidro-1H-indol-6-il)-1 [2-(4-metoxi-fenil)-pindin-4-ilmetil]-5 5-dimetil-imidazolidina-2 4-diona resultante se somete a las mismas condiciones de reacción que las descritas en el ejemplo 42

- 20 **M+H<sup>+</sup> medido = 512 27**

**LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 09**

**Ejemplo 61**

**3-(3 3-dimetil-2 3-dihidro-1H indol-6-il)-5 5-dimetil-1-[2-(tiazol-2 ilamino)-pindin-4-ilmetil] imidazolidina-2 4-diona**

- 25 Se preparó a partir del ejemplo 47 usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 42

**M+H<sup>+</sup> medido = 462 18**

**LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 12**

- 30

**Ejemplo 62**

**3-{4-[3-(1-Acetil-3 3-dimetil-2 3-dihidro-1H-indol-6-il)-5 5-dimetil-2 4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]-pindin-2-ilamino}-N N-dimetil-benzamida**

Se preparó a partir de 1 (6-amino-3 3-dimetil 2 3-dihidro-indol-1-il)-etanona en la

etapa A y usando 3-amino-N N-dimetil benzamida en las etapas B C D y E

M+H+ medido = 569 29

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 26

5 Ejemplo 63

3 (3 3-dimetil 2 3-dihidro-1H-indol-6-il) 5 5-dimetil 1-[2 (pirazin 2-ilamino)-pindin-4-ilmetil]-imidazolidina-2 4-diona

Se preparó a partir del ejemplo 29 usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 42

10 M+H+ medido = 458 23

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0 95

Ejemplo 64

3 (3 3-dimetil 2 3-dihidro-1H indol-6-il)-5 5-dimetil-1 [2-(pindin-3-ilamino)-pindin-4-ilmetil]-imidazolidina 2 4-diona

15

Se preparó a partir del ejemplo 30 usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 42

M+H+ medido = 457 24

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1

20

Ejemplo 65

3-{4-[3-(3 3-dimetil-2 3-dihidro-1H-indol-6-il)-5 5-dimetil-2 4-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil] pindin 2-ilamino}-N N-dimetil benzamida

Se preparó a partir del ejemplo 62 usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 42

25

M+H+ medido = 527 28

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 02

Ejemplo 66

5 5-dimetil-1-[2 (pirazin-2-ilamino)-pindin-4-ilmetil]-3-(1 3 3-trimetil 2 3-dihidro-1H-indol-6-il)-imidazolidina-2 4-diona

30

Se preparó a partir de 1 3 3-trimetil-2 3-dihidro-1H-indol-6-ilamina en la etapa A y usando 2-aminopirazina en las etapas B C D y E

M+H+ medido = 472 25

~~150~~  
150

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 26

#### Ejemplo 67

5 3-{4-[5 5-dimetil 2 4-dioxo-3 (1 3 3-trimetil 2 3-dihidro-1H indol-6-il)-imidazolidin-1-ilmetil]-pindin 2-il}-1 1-dimetil urea

Se preparó usando 1 3 3 trimetil-2 3-dihidro-1H-indol-6-ilamina en la etapa A y usando N N-dimetilurea en las etapas B C D y E

M+H+ medido = 465 26

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 29

10

#### Ejemplo 68

Ácido 3-{4-[3-(1-acetil 3 3-dimetil-2 3-dihidro-1H-indol-6-il)-5 5-dimetil 2 4-dioxo-imidazolidin 1 ilmetil]-pindin 2-ilamino}-benzoico

15 Se disuelven 50 mg del ejemplo 56 en 5 ml de EtOH y la mezcla se trata con 1 ml de NaOH 1 N La mezcla resultante se calienta a 50°C durante 2 horas el disolvente se retira al vacío y el producto se recoge

M+H+ medido = 542 24

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 3

#### 20 Ejemplo 69

3-(1-Acetil-3 3-dimetil-2 3-dihidro-1H-indol-6-il)-1 [2-(4-dimetilamino-fenil)-pindin-4-ilmetil]-5 5-dimetil-imidazolidina-2 4-diona

Se preparó a partir de 1-(6-amino-3 3-dimetil 2 3-dihidro-indol-1-il)-etanona en la etapa A y ácido 4-N N-dimetilaminofenilbónico en las etapas B C D y F

25 M+H+ medido = 526 28

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1 4

#### Ejemplo 70

30 Ácido 3-{4-[5 5-dimetil-2 4-dioxo-3-(1 3 3-trimetil-2 3-dihidro-1H indol-6-il)-imidazolidin-1-ilmetil] pindin-2-ilamino}-benzoico

Se preparó a partir de 1 3 3-trimetil-2 3-dihidro-1H-indol-6-ilamina en la etapa A y usando 3-aminobenzoato de etilo en las etapas B C D y E El éster etílico del

ácido 3-{4-[5 5-dimetil-2 4-dioxo-3-(1 3 3-trimetil-2 3-dihidro-1H-indol-6-il)-imidazolidin-1 ilmetil]-pindin 2-ilamino}-benzoico resultante se trata como se ha

~~151~~  
151

descrito para el ejemplo 68 para obtener el ejemplo 70

M+H<sup>+</sup> medido = 514.25

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1.39

#### 5 Ejemplo 71a

3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona

A una solución de 838 mg de di-imidazol 1-il-metanona y 58 mg de imidazol en 10 ml de tetrahydrofurano se le añadió lentamente una solución de 880 mg de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-yl)-etanona en 5 ml de tetrahydrofurano a 0 °C

- 10 Después de agitar a 0 °C durante 90 minutos se añadieron 0.60 ml de trietilamina y 661 mg de hidrocloruro del éster metílico del ácido 2-amino-2-metil-propiónico y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente la solución se calentó durante 6 horas 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 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de n-heptano/acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para producir un sólido blanco.

Rendimiento 920 mg

- 20 M+H<sup>+</sup> medido = 316

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.50 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.33 (s, 6H)

#### Ejemplo 71

- 25 3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-yl)-1-(2-amino-piridin-4-ylmetil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona

A una suspensión de 630 mg de difenilfosfino-poliestireno (trifenilfosfina unida a resina cargando 2.2 mmol/g) y 157 mg de (2-amino-piridin-4-yl)-metanol en 5 ml de tetrahydrofurano se le añadieron lentamente 301 mg de azodicarboxilato de diisopropilo mediante una jeringa. Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente se añadió una solución de 100 mg de 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona en 0.5 ml de tetrahydrofurano. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas. Después de retirar el disolvente a presión reducida el residuo se purificó por cromatografía en columna.

sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo 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

- 5 blanco. El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato.  
Rendimiento 3 mg  
M+H+ medido = 422  
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.34 (s, 6H).
- 10

Ejemplo 72a

3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-(2-metilsulfanil)pirimidin-4-ilmetil)-imidazolidina-2,4-diona

- 15 A una solución de 50 mg de 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona en 1 ml de N,N-dimetilformamida se le añadieron 4 mg de hidruro sódico. Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente se añadieron 138 mg de una solución al 30% de 4-(bromometil)-2-(metilto)pirimidina. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. 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. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para producir un sólido blanco.
- 20

- Rendimiento 43 mg  
25 M+H+ medido = 554  
1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.58 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.33 (s, 6H).

30 Ejemplo 72

3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1-(2-amino-pirimidin-4-ilmetil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona

Se disolvieron 40 mg de 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-(2-metilsulfanil)pirimidin-4-ilmetil)-imidazolidina-2,4-diona en 2 ml de diclorome-

- tano y se añadieron 30 mg de ácido 3-cloro perbenzoico Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora la mezcla de reacción se trató con agua La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro Después de la filtración y concentración del disolvente a presión reducida el residuo se disolvió en una
- 5 mezcla de 1 ml de dioxano y 1 ml de una solución acuosa al 30% de amoníaco en un vial de procesamiento Después de cerrar herméticamente con una plancha de teflón el vial se puso en un microondas y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 120°C con calentamiento por microondas (Emrys Optimizer Personal Chemistry) El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por
- 10 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol Después de la evaporación de las fracciones combinadas el residuo se disolvió en una mezcla de 2 ml de acetonitrilo y 5 ml de agua La liofilización de la solución produjo un sólido blanco Rendimiento 11.2 mg
- 15 M+H<sup>+</sup> medido = 423
- 1H-NMR (400 MHz DMSO/TMS) δ = 8.17 (d 1H) 8.00 (s 1H) 7.34 (d 1H) 7.04 (d 1H) 6.60 (m 3H) 4.40 (s 2H) 3.91 (s 2H) 2.17 (s 3H) 1.41 (s 6H) 1.33 (s 6H)
- 20 Ejemplo 73
- 3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-pindin-4-ilmetilimidazolidina 2,4-diona
- Una suspensión de 100 mg de 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-imidazolidina 2,4-diona 516 mg de carbonato de cesio y 80 mg de hidrobromuro de 4-bromometil-pindina en 2 ml de N,N-dimetilformamida se agitó durante
- 25 4 horas a 80°C Se añadieron 250 mg de carbonato de cesio y 40 mg de hidrobromuro de 4-bromometil-pindina y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más a 80°C Después de la adición de 150 mg de carbonato de cesio y 15 mg de hidrobromuro de 4-bromometil-pindina la mezcla se agitó una vez más durante 2
- 30 horas a 80°C Después de enfriar a temperatura ambiente la parte separada se retiró por filtración y el filtrado 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 la solución produjo un sólido blanco Rendimiento 108.5 mg

M+H<sup>+</sup> medido = 407

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz DMSO/TMS) δ = 8.72 (d, 2H) 8.05 (s, 1H) 7.76 (d, 2H) 7.37 (d, 1H) 7.07 (d, 1H) 4.78 (s, 2H) 3.93 (s, 2H) 2.18 (s, 3H) 1.41 (s, 6H) 1.33 (s, 6H)

5

#### Ejemplo 74

3-(3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Se disolvieron 45 mg de 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona en una mezcla de 0.5 ml de dioxano y 0.5 ml de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico en un vial de procesamiento. El vial se cerró herméticamente con una placa de teflón y se puso en un microondas. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 120 °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 que contenían el producto produjo un sólido blanco que se trató con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y concentración del disolvente a presión reducida produjeron un sólido blanco. Rendimiento: 58 mg.

M+H<sup>+</sup> medido = 365

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.75 (d, 2H) 7.81 (d, 2H) 7.14 (d, 1H) 6.70 (d, 1H) 6.66 (s, 1H) 4.80 (s, 2H) 3.29 (s, 2H) 1.40 (s, 6H) 1.26 (s, 6H)

#### Ejemplo 75

1-(2-Amino-pirimidin-4-ilmetil)-3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma análoga a la del ejemplo A003403576 usando 45 mg de 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-yl)-1-(2-amino-pirimidin-4-ilmetil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona como material de partida.

Rendimiento: 30 mg

M+H<sup>+</sup> medido = 381

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO/TMS) δ = 8.25 (d 1H) 7.18 (d 1H) 6.75 (m 2H) 6.71 (s 1H) 4.49 (s 2H) 3.31 (s 2H) 1.42 (s 6H) 1.27 (s 6H)

#### 5 Ejemplo 76a

1,3,3-Trimetil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol

A una solución de 400 mg 3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol en 4 ml N,N-dimetilformamida se le añadieron 350 mg de terc-butoxido potásico y 443 mg de yodometano a 0°C. Después de agitar durante 1 hora, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de dicloro-metano y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de n-heptano/acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para producir un sólido blanco.

15 Rendimiento 110 mg

M+H<sup>+</sup> medido =

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO/TMS) δ = 7.50 (d 1H) 7.23 (m 2H) 3.20 (s 2H) 2.80 (s 3H) 1.27 (s 6H)

#### 20 Ejemplo 76b

1,3,3-Trimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamina

Una mezcla de 100 mg de 1,3,3-trimetil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol, 15 mg de paladio al 10% sobre carbono y 2 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 etanol. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se sometió directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento 90 mg

M+H<sup>+</sup> medido = —

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 6.61 (d 1H) 5.85 (dd 1H) 5.75 (d 1H) 4.68 (s 2H) 2.92 (s 2H) 2.49 (s 3H) 1.15 (s 6H)

#### Ejemplo 76c

1,1-Dióxido de 3,3-dimetil-2,6-dinitro-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol

Una solución de 5 g de 1,1-dióxido de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol en

una mezcla de 28 ml de ácido sulfúrico y 2 ml de ácido nítrico se agitó a temperatura ambiente. Después de 48 horas de agitación se añadieron 2 ml de ácido nítrico y la solución se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. La mezcla se añadió a agua enfriada con hielo y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con más agua. El residuo se co-evaporó dos veces con 50 ml de tolueno.

Rendimiento 6.54 g

M+H<sup>+</sup> medido = 288

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 9.19 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 1.93 (s, 6H)

#### Ejemplo 76d

3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1,2-benzisotiazol-6-ilamina

Una mezcla de 7.8 g de 1,1-dióxido de 3,3-dimetil-2,6-dinitro-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-1,18 g de paladio al 10% sobre carbono, 60 ml de una solución 8 N de ácido clorhídrico en metanol y 240 ml de metanol se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después se añadieron 0.5 g más de paladio al 10% sobre carbono y la suspensión se agitó durante 16 horas bajo una presión de hidrógeno de 1.5 bar. La mezcla se filtró a través de un cartucho Chem Elut y el compuesto se eluyó con más metanol. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y después de la filtración la solución transparente se evaporó para producir un sólido blanco.

Rendimiento 2.94 g

M+H<sup>+</sup> medido = 212

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 7.53 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 1.78 (s, 6H)

#### Ejemplo 76e

3-(3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1,2-benzisotiazol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

A una solución de 466 mg de difosgeno en 5 ml de dicloroetano a -20°C se le añadieron 200 mg de 3,3-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1,2-benzisotiazol-6-ilamina en 2 ml de dicloroetano y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura

- ambiente Después de esto la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 60°C Después de la retirada del disolvente a presión reducida la mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano y se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico Después de la filtración y evaporación el residuo se disolvió en 5 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 243 mg de éster metílico del ácido 2-metil-2
- 5 [(quinolin-4-ilmetil)-amino]-propiónico en 3 ml de tetrahidrofurano La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente Después de la retirada del disolvente a presión reducida el sólido se suspendió en 10 ml de dicloro-
- 10 metano El precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para producir un sólido blanco
- Rendimiento 10 mg
- 15 M+H+ medido =
- 1H NMR (500 MHz DMSO/TMS)  $\delta$  = 8.87 (d 1H) 8.39 (s 1H) 8.27 (d 1H) 8.18 (d 1H) 8.13 (d 1H) 8.08 (d 1H) 7.83 (t 1H) 7.68 (m 2H) 5.16 (s 2H) 1.93 (s 6H) 1.48 (s 6H)
- 20 Ejemplo 77
- 5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-3-(1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)imidazolidina-2,4-diona
- El siguiente compuesto se preparó de una forma análoga a la del ejemplo A003410455 usando 90 mg de 1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamina como
- 25 material de partida La purificación se realizó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de n heptano/acetato de etilo Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para producir un sólido blanco
- Rendimiento 18 mg
- 30 M+H+ medido = 429
- 1H-NMR (500 MHz DMSO/TMS)  $\delta$  = 8.88 (d 1H) 8.25 (d 1H) 8.09 (d 1H) 7.82 (t 1H) 7.70 (t 1H) 7.56 (d 1H) 7.09 (d 1H) 6.65 (dd 1H) 6.54 (d 1H) 5.13 (s 2H) 3.11 (s 2H) 2.73 (s 3H) 1.40 (s 6H) 1.27 (s 6H)

**Ejemplo 78a****Éster etílico del ácido 2-(2,4-dinitro-fenil)-2 metil propiónico**

Una solución de 1 g de éster etílico del ácido 2 metil-2-fenil propiónico en una mezcla de 14 ml de ácido sulfúrico y 1 ml de ácido nítrico se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se añadió a agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y la concentración del disolvente a presión reducida produjo un sólido amarillo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílica con un gradiente de n-heptano/dicloro-metano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para producir un sólido amarillo. Rendimiento 560 mg.

M+H<sup>+</sup> medido =

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.69 (d, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 4.02 (c, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.12 (t, 3H).

**Ejemplo 78b****6-Amino-3,3-dimetil-1,3-dihidro indol-2-ona**

Una mezcla de 560 mg de éster etílico del ácido 2-(2,4-dinitro-fenil)-2-metil-propiónico, 31 mg de paladio al 10% sobre carbono y 10 ml de metanol se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de un cartucho Chem Elut y el compuesto se eluyó con más metanol. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílica con un gradiente de dicloro-metano/metanol. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para producir un sólido blanco.

Rendimiento 250 mg

M+H<sup>+</sup> medido = —

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 10.00 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.12 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 1.15 (s, 6H).

**Ejemplo 78c****3-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ylmetilimidazolidina-2,4-diona**

A una solución de 110 mg de di-imidazol 1-il metanona y 6 mg de imidazol en 2 ml de tetrahidrofurano se le añadió lentamente una solución de 100 mg de 6-amino-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona en 1 ml de tetrahidrofurano a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos y 1 hora a temperatura ambiente se añadieron 103 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%). La liofilización de la solución produjo un sólido blanco que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de dicloroetano/metanol. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para producir un sólido blanco.

Rendimiento 7.5 mg

M+H<sup>+</sup> medido = 429

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 10.50 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.29 (s, 6H).

20

## Ejemplo 79a

## 1,1-Dióxido de 3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol

A una solución de 1 g de 1,1-dióxido de 3,3-dimetil-2,6-dinitro-2,3-dihidro-1,2-benzo[d]isotiazol en 10 ml de ácido sulfúrico a 0°C se le añadieron 0.41 g de anisol y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. Después la mezcla de reacción se añadió a agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración y concentración del disolvente a presión reducida el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de n-heptano/acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para producir un sólido amarillo.

30

Rendimiento 0.74 g

M+H<sup>+</sup> medido = 243<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.56 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02

(d 1H) 1.58 (s 6H)

#### Ejemplo 79b

1,1-Dióxido de 2,3,3-trimetil-6-nitro-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol

- 5 A una solución de 200 mg de 1,1-dióxido de 2,3,3-trimetil-6-nitro-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol en 2 ml de N,N-dimetilformamida se le añadieron 19.8 mg de hidruro sódico a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 10 minutos se añadieron 176 mg de yodometano. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de la retrada del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de n-heptano/acetato de etilo. La evaporación de las fracciones combinadas produjo un sólido blanco.

Rendimiento 195 mg

M+H<sup>+</sup> medido = 257

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.70 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)

#### Ejemplo 79c

2,3,3-Trimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1,2-benzisotiazol-6-ilamina

- 20 Una mezcla de 190 mg de 1,1-dióxido de 2,3,3-trimetil-6-nitro-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol, 24 mg de paladio al 10% sobre carbono y 10 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. La concentración del filtrado a presión reducida produjo un sólido blanco.

- 25 Rendimiento 160 mg

M+H<sup>+</sup> medido = 227

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS) δ = 7.33 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.36 (s, 6H)

- 30 Ejemplo 79d

5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-3-(2,3,3-trimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1,2-benzisotiazol-6-il)-imidazolidina-2,4-diona

A una solución de 142 mg de di-imidazol-1-il-metanona y 8 mg de imidazol en 6 ml de tetrahidrofurano se le añadió lentamente una solución de 165 mg de 2,3,3-trimetil

1 1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1,2-benzisotiazol-6-ilamina en 1 ml de tetrahidrofurano a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora se añadieron 132 mg de éster metílico del ácido 2-metil-2-[(quinolin-4-ilmetil)-amino]-propiónico y la mezcla de reacción se agitó durante 16  
 5 horas a temperatura ambiente. Después la solución se calentó durante 3 horas 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%). La liofilización de la solución produjo un sólido blanco que  
 10 se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y después de la filtración la solución se evaporó para producir un residuo que se disolvió en una mezcla de 10 ml de acetonitrilo y 5 ml de agua. La liofilización produjo una espuma blanca.

15 Rendimiento 27 mg

M+H<sup>+</sup> medido = 479

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS) δ = 8.87 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.69 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.47 (s, 6H).

20

Materiales de partida

Síntesis de 2-cloro-4-clorometilpindina

Se disuelven 10g de 2-cloro-4-metilpindina en 50 ml de CH<sub>3</sub>CN y la mezcla se  
 25 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava 2 veces con agua. La fase orgánica se recoge, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el residuo obtenido después de la evaporación  
 30 del disolvente se destila (80°C, 100 mTorr). Rendimiento 79%.

La síntesis de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona se describe en los documentos WO 2002066470 y WO 2004014871.

La síntesis de 1-(7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl)-etanona se realiza de una forma análoga a la síntesis de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-yl)-etanona

- 5 Ejemplo 80 5-Benzo[b]tiofen-3-ylmetil-3-(1H-indazol-5-yl)-1-piridin-4-ylmetil-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
- 10 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
- 15 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-piridina-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
- 20 1:1 de TMOF en THF y se trató con 20 ml de una solución preparada previamente hecha de 100 ml de NaCNBH<sub>3</sub> 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
- 25 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
- 30 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:H<sub>2</sub>O y se agitó durante 24 horas La resina se retiró por filtración y se lavó con 5 ml más de una mezcla de TFA:H<sub>2</sub>O 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 81 COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

Se prepararon comprimidos correspondientes a la siguiente fórmula

|                                                                           |       |
|---------------------------------------------------------------------------|-------|
| Producto del Ejemplo 21                                                   | 0.2 g |
| Excipiente para un comprimido terminado que pesa                          | 1 g   |
| (detalles del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio) |       |

#### Ejemplo 82 COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

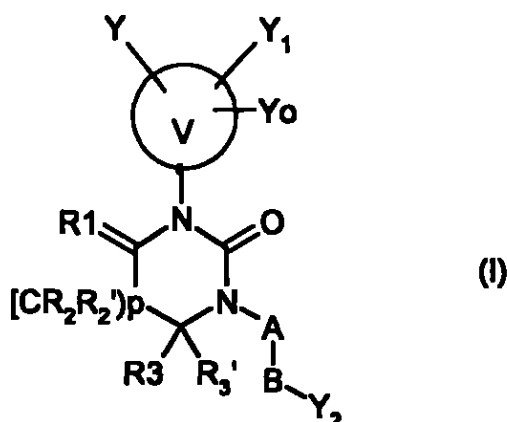
Se prepararon comprimidos correspondientes a la siguiente fórmula

|                                                                           |       |
|---------------------------------------------------------------------------|-------|
| Producto del Ejemplo 27                                                   | 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 81 y 82 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

- 5 V representa un radical heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros insaturado o parcial o totalmente saturado que contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N NR<sub>4</sub> y S opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Y e Y<sub>1</sub>
- 10 estando el átomo de S que puede contener V opcionalmente oxidado por uno o dos átomos de oxígeno
- Yo Y e Y<sub>1</sub> que pueden ser iguales o diferentes son tales que Yo representa hidrógeno o alquilo y uno de Y e Y<sub>1</sub> se elige entre OCF<sub>3</sub> -O-CF<sub>2</sub> CHF<sub>2</sub> -O-CHF<sub>2</sub> -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> SF<sub>5</sub> -S(O)<sub>n</sub>-alquilo alquilo que contiene de 1 a 7
- 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluor o radicales cicloalquilo 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 fluor dialquilamino opcional-
- 20 mente 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 NR<sub>4</sub> y S y
- 25 opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi fenilo fenoxi anilmercapto o heteroanilmercapto opcionalmente sustituidos con uno o más

- radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor 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 oxo acilo alcoxi nitro CN NR5R6 alquilo
- 5 opcionalmente sustituido anilo y heteroanilo opcionalmente sustituidos CF3 O-alquenilo O-alquinilo O-cicloalquilo S(O)n-alquenilo S(O)n-alquinilo S(O)n-cicloalquilo carboxilo libre salificado o esterificado y CONR5R6
- p representa los numeros enteros 0 1 y 2
- R1 representa O o NH
- 10 R2 R2 R3 y R3 que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno halógeno alquilo alquenilo alquinilo cicloalquilo cicloalquilalquilo anilo y heteroanilo todos opcionalmente sustituidos o alternativamente dos de los restos R2 R2 R3 y R3 forman junto con el (los) átomo(s) de carbono a el(los) que están unidos un radical carbocíclico o heterocíclico siendo estos radicales de 3 a 10
- 15 miembros y conteniendo el radical heterocíclico uno o más heteroátomos elegidos entre O S N y NR4 estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos
- A representa un enlace sencillo un radical alquilenlo un radical alquenilo alquinilo CO SO2 O NH NH-alquilo
- B representa un radical heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado
- 20 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
- 25 -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 radical alquilo alquenilo alquinilo
- 30 cicloalquilo alquilCO alquilSO<sub>2</sub> o anilo todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno hidroxilo alcoxi dialquilamino radicales anilo y heteroanilo estando estos dos ultimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de

halógeno y radicales alquilo y alcoxi

R5 y R6 que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno alquilo alqueno alquino cicloalquilo cicloalqueno heterocicloalquilo anillo y heteroanillo todos ellos 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 opcionalmente sustituido NR4

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

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

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

15 estando todos los radicales alquilo alqueno alquino y alcoxi anteriores radicales cicloalquilo heterocicloalquilo anillo o heteroanillo 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 nitrógeno anillo heteroanillo 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

25 estando además todos los radicales heterocicloalquilo anillo y heteroanillo 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

30 n representa un número entero entre 0 y 2

R8 representa alquilo alqueno cicloalquilo cicloalquilalquilo heterocicloalquilo heterocicloalquil alquilo anillo anilalquilo heteroanillo 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

ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF<sub>3</sub> nitro fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

R<sub>9</sub> representa los valores de R<sub>8</sub> e hidrógeno

R<sub>10</sub> representa hidrógeno o alquilo

5 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> 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 CF<sub>3</sub> nitro fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

10 o como alternativa R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> 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 NR<sub>14</sub> 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 CF<sub>3</sub> nitro fenilo fenilalquilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado

15 R<sub>13</sub> que puede ser igual o diferente de R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub> se elige entre los valores de R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub>

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)

20 2) Productos de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1 en la que V representa un radical heterocíclico de 5 a 11 miembros monocíclico o bicíclico insaturado parcial o totalmente saturado que contiene uno o más heteroátomos distintos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N NR<sub>4</sub> y S

25 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Y e Y<sub>1</sub>

Y e Y<sub>1</sub> que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Y e Y<sub>1</sub> se elige entre OCF<sub>3</sub> -O-CF<sub>2</sub> CHF<sub>2</sub> -O-CHF<sub>2</sub> O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> SF<sub>5</sub> -S(O)<sub>n</sub>-alquilo

30

conteniendo el alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y estando opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o radicales cicloalquilo 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 contie-

- nen de 1 a 3 átomos de carbono alquilamino opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor 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
- 5 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 NR<sub>4</sub> 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 fenilo fenoxi anilmercapto o heteroanilmercapto
- 10 opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor y radicales alquilo y alcoxi
- y el otro de Y e Y<sub>1</sub> se elige entre los mismos valores y además entre los siguientes valores hidrógeno halógeno hidroxilo oxo alcoxi nitro CN NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido anilo y heteroanilo opcionalmente sustituidos CF<sub>3</sub> O
- 15 alquenilo O-alquinilo O-cicloalquilo S(O)n-alqueno S(O)n-alquinilo S(O)n-cicloalquilo carboxilo libre salificado o esterificado y CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>
- p representa los números enteros 0 1 y 2
- R<sub>1</sub> representa O o NH
- R<sub>2</sub> R<sub>2</sub> R<sub>3</sub> y R<sub>3</sub> que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno
- 20 halógeno - alquilo alqueno alquinilo cicloalquilo cicloalquilalquilo anilo y heteroanilo que están opcionalmente sustituidos o alternativamente dos de los restos R<sub>2</sub> R<sub>2</sub> R<sub>3</sub> y R<sub>3</sub> 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
- 25 elegidos entre O S N y NR<sub>4</sub> y estando todos estos radicales opcionalmente ~~sustituidos~~ sustituidos un enlace sencillo un radical alqueno un radical alqueno alquinilo CO SO<sub>2</sub> 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
- 30 elegidos entre O S N y NR<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Y<sub>2</sub>
- Y<sub>2</sub> representa hidrógeno halógeno hidroxilo clano alquilo alcoxi cicloalquilo heterocicloalquilo anilo heteroanilo -O-alqueno -O-alquinilo -O-cicloalquilo -S(O)n-alquilo S(O)n-alqueno S(O)n-alquinilo S(O)n-cicloalquilo COOR<sub>13</sub> -

OCOR13 NR5R6 CONR5R6 S(O)<sub>n</sub> NR5R6 -NR10-CO-R13 -NR10-SO<sub>2</sub>-R13  
 NH-SO<sub>2</sub> NR5R6 NR10-CO NR5R6 -NR10 CS-NR5R6 y -NR10-COOR13  
 estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos

5 R4 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo alquenilo alquinilo  
 cicloalquilo alquilCO alquilSO<sub>2</sub> o anillo todos ellos opcionalmente sustituidos con  
 uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre  
 átomos de halógeno y radicales hidroxilo alcoxi dialquilamino anillo y heteroanillo  
 estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más  
 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de  
 10 halógeno y radicales alquilo y alcoxi

R5 y R6 que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno alquilo  
 alquenilo alquinilo cicloalquilo cicloalquenilo heterocicloalquilo anillo y heteroanillo  
 opcionalmente sustituidos o alternatively R5 y R6 forman con el átomo de  
 nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico de 3 a 10 miembros que  
 15 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

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

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

estando todos los radicales alquilo alquenilo alquinilo y alcoxi anteriores radicales  
 cicloalquilo heterocicloalquilo anillo y heteroanillo radicales carbocíclicos y heterocí-  
 clicos y además el anillo formado por R5 y R6 junto con el átomo al que están  
 25 unidos opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales  
 o diferentes elegidos entre átomos de halógeno ciano hidroxilo alcoxi CF<sub>3</sub> nitró  
 anillo heteroanillo -C(=O)-OR<sub>9</sub> -C(=O) R<sub>8</sub> NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> -C(=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> -N(R<sub>10</sub>)-  
 C(=O) R<sub>8</sub> N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-OR<sub>9</sub> N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> -N(R<sub>10</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub> -  
 30 S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub> -N(R<sub>10</sub>)-S(O)<sub>n</sub> NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> y -S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>

estando todos los radicales anillo y heteroanillo anteriores opcionalmente sustituidos  
 con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo fenilalquilo alcoxi y  
 alquilenodioxí estando además todos los radicales cíclicos y también 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 toxo

n representa un numero entero entre 0 y 2

R8 representa alquilo alquenilo cicloalquilo cicloalquilalquilo heterocicloalquilo heterocicloalquilalquilo anilo anialquilo heteroanilo y heteroanialquilo estando  
5 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

10 R10 representa hidrógeno o alquilo

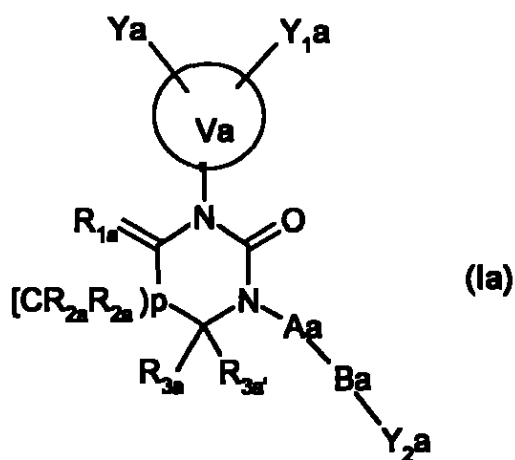
R11 y R12 que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno alquilo cicloalquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF3 nitró fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o  
15 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  
20 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  
25 fórmula (I)

3) Productos de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes que corresponden a la fórmula (Ia)



en la que

p representa un numero entero de 0 a 2

Va representa un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros o un radical heterocíclico condensado de 9 a 11 miembros que contiene uno o más heteroátomos que

- 5 pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N NR<sub>4a</sub> y S  
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Ya e Y<sub>1a</sub>  
Ya e Y<sub>1a</sub> que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Ya e Y<sub>1a</sub> se  
10 elige entre OCF<sub>3</sub> -O-CF<sub>2</sub> CHF<sub>2</sub> -O-CHF<sub>2</sub> -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>NR<sub>5a</sub>R<sub>6a</sub> SF<sub>5</sub> -  
S(O)<sub>n</sub>-alquilo alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente  
sustituido con uno o más átomos de flúor cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcional  
mente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes  
elegidos entre átomos de flúor radicales alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de  
15 carbono ciclopropilo alquilamino opcionalmente sustituido con uno o más átomos  
de flúor dialquilamino opcionalmente sustituido con uno o más radicales que  
pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de flúor 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 opcional-  
20 mente contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes  
elegidos entre O N Nalquilo y S y opcionalmente sustituido con uno o más  
radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de flúor y  
radicales alquilo y alcoxi fenilo fenoxi fenilmercapto o heteroanilmercapto de 5 a 6  
miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser  
25 iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi  
y el otro de Ya e Y<sub>1a</sub> se elige entre estos mismos valores y además entre los

siguientes valores hidrógeno halógeno hidroxilo oxo nitró CN alqueno alcoxí  
O-alilo O-propinilo O-cicloalquilo CF<sub>3</sub> fenilo opcionalmente sustituido y heteroan-  
ilo S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> SO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> S(O)<sub>n</sub> alilo S(O)<sub>n</sub>-propinilo S(O)<sub>n</sub>-  
cicloalquilo carboxilo libre salificado o estenificado CONR<sub>5a</sub>R<sub>6a</sub>

5 R<sub>1a</sub> representa O

R<sub>2a</sub> R<sub>2a</sub> R<sub>3a</sub> R<sub>3a</sub> representan hidrógeno y alquilo entendiéndose que dos de  
los sustituyentes R<sub>2a</sub> R<sub>2a</sub> R<sub>3a</sub> R<sub>3a</sub> pueden formar junto con el átomo de  
carbono al que están unidos un radical cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 8  
miembros que contiene un átomo de nitrógeno y estando todos estos radicales  
10 opcionalmente sustituidos

Aa representa un enlace sencillo un radical alqueno CO SO<sub>2</sub> O NH NH alquilo  
Ba representa radicales pindilo pirimidinilo quinolilo azaindolilo quinazolilo  
tiazolilo imidazolilo pirazolilo furazanilo isoxazolilo morfolinilo pirrolidinilo furilo  
pipendilo tienilo cromenilo oxocromenilo indolilo pirrolilo punnilo benzoxazinilo

15 bencimidazolilo indazolilo y benzofurilo estando estos radicales opcionalmente  
sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de Y<sub>2a</sub>

Y<sub>2a</sub> representa hidrógeno halógeno hidroxilo alquilo alcoxí cicloalquilo heteroci-  
cloalquilo anilo heteroanilo O-alilo O-propinilo O-cicloalquilo S(O)<sub>n</sub>-alquilo  
S(O)<sub>n</sub> alilo S(O)<sub>n</sub>-propinilo S(O)<sub>n</sub>-cicloalquilo COOR<sub>9a</sub> OCOR<sub>8a</sub> NR<sub>5a</sub>R<sub>6a</sub>

20 CONR<sub>5a</sub>R<sub>6a</sub> S(O)<sub>n</sub> R<sub>5a</sub>R<sub>6a</sub> NHCOR<sub>8a</sub> -NR<sub>10a</sub>-CO NR<sub>5a</sub>R<sub>6a</sub> NH-S(O)<sub>n</sub>R<sub>8a</sub>  
NH-S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> NH SO<sub>2</sub>-NR<sub>5a</sub>R<sub>6a</sub> estando todos estos radicales opcionalmente  
sustituidos

R<sub>4a</sub> representa un átomo de hidrógeno un radical alquilo cicloalquilo o fenilo  
todos ellos opcionalmente sustituidos

25 R<sub>5a</sub> y R<sub>6a</sub> que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno alquilo  
alqueno cicloalquilo cicloalqueno heterocicloalquilo anilo opcionalmente  
sustituido y heteroanilo o como alternativa R<sub>5a</sub> y R<sub>6a</sub> 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<sub>4a</sub> opcionalmente  
30 sustituido

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

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

- conteniendo todos los radicales anilo y heteroanilo anteriores hasta 10 átomos de carbono
- estando todos los radicales alquilo alquenilo alquinilo alcoxi cicloalquilo heterocicloalquilo anilo heteroanilo carbocíclicos y heterocíclicos anteriores opcionalmente
- 5 sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno ciano hidroxilo alcoxi CF<sub>3</sub> nitrógeno anilo heteroanilo -C(=O)-OR<sub>9a</sub> -C(=O) R<sub>8a</sub> NR<sub>11a</sub>R<sub>12a</sub> -C(=O) NR<sub>11a</sub>R<sub>12a</sub> -N(R<sub>10a</sub>) C(=O)-R<sub>8a</sub> -N(R<sub>10a</sub>) C(=O)-OR<sub>9a</sub> N(R<sub>10a</sub>)-C(=O)-NR<sub>11a</sub>R<sub>12a</sub> -N(R<sub>10a</sub>) S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8a</sub> -S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8a</sub> -N(R<sub>10a</sub>) S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11a</sub>R<sub>12a</sub> y -S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11a</sub>R<sub>12a</sub>
- 10 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 de 0 a 2
- R<sub>8a</sub> representa alquilo alquenilo cicloalquilo cicloalquilalquilo heterocicloalquilo
- 15 heterocicloalquil alquilo fenilo fenilalquilo 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 hidroxilo alcoxi alquilo CF<sub>3</sub> nitrógeno fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado
- 20 R<sub>9a</sub> representa los valores de R<sub>8</sub> e hidrógeno
- R<sub>10a</sub> representa hidrógeno o alquilo
- R<sub>11a</sub> y R<sub>12a</sub> 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
- 25 halógeno y radicales ciano hidroxilo alcoxi alquilo CF<sub>3</sub> nitrógeno fenilo y carboxilo libre salificado esterificado o amidado
- o como alternativa R<sub>11a</sub> y R<sub>12a</sub> forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico elegido entre pirrolidinilo piperidinilo piperazinilo morfolinilo indolinilo pirindolinilo tetrahidroquinolilo tiazolidinilo y naftilindilo opcionalmente
- 30 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

~~574~~  
174

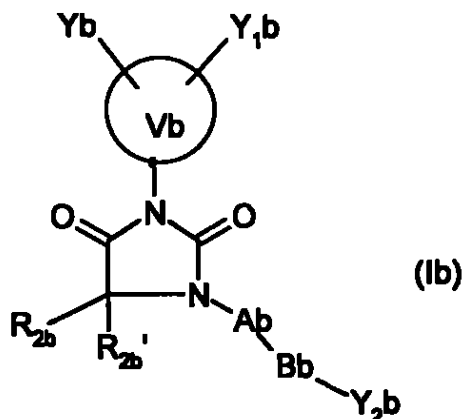
fórmula (Ia)

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

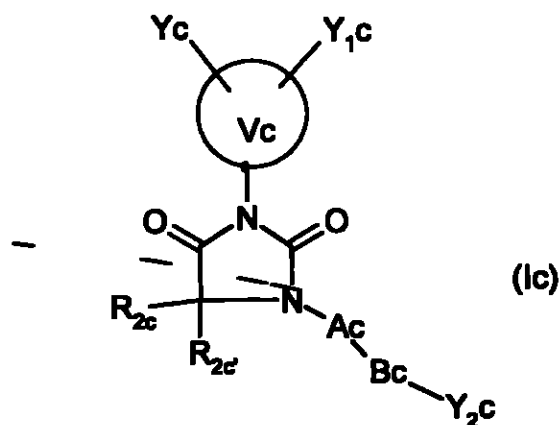
Vb representa pindina pirimidina pirrol tiofeno triazol imidazol oxazol pirazol isoxazol indol indazol bencimidazol benzotriazol benzoxazol 2,3-dihidro-1H-indol 2,3-dihidro-1H isoindol 2,3-dihidrobenzotriazol 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina 1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolina triazol oxadiazol dihidrobenzotiazina benzodioxinol benzopirano quinolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Yb e Y1b

Yb e Y1b que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Yb e Y1b se elige entre OCF<sub>3</sub> S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> S(O)<sub>n</sub>Alk SO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> SO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>NR<sub>5b</sub>R<sub>6b</sub> alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más F cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más

- radicales metilo o uno o más F alquilamino dialquilamino 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 Nalquilo y S y
- 5 opcionalmente sustituido con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de fluor y radicales alquilo fenilo fenoxi 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
- 10 y el otro de Yb y Y1b se elige entre los mismos valores y además entre hidrógeno halógeno hidroxilo oxo nitró carboxilo libre o esterificado NR5bR6b alquilo opcionalmente sustituido alcoxi y fenilo -O-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub> O-CHF<sub>2</sub> -O-CH<sub>2</sub> CF<sub>3</sub> -S-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub> CF<sub>3</sub> -S Alk-O-Alk -S-Alk-OH S-Alk-CN -S-Alk-heterocicloalquilo pirazolilo pindilo morfolino pirrolidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituidos con
- 15 un radical alquilo fenilo o fenilalquilo
- 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 azetidini lo pirrolidinilo o piperidilo
- 20 Ab representa un enlace sencillo un radical alquilenos O NH NH-alquilo Bb representa un radical heterocíclico elegido entre radicales 3- o 4- pindilo pirimidinilo 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
- 25 Y2b representa hidrógeno halógeno hidroxilo alquilo alcoxi cicloalquilo heterocicloalquilo fenilo heteroanilo O-cicloalquilo S(O)<sub>n</sub>-alk S(O)<sub>n</sub>-cicloalquilo COOR<sub>9</sub> OCOR<sub>8</sub> NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> S(O)<sub>n</sub>-R<sub>5</sub>R<sub>6</sub> NHCOR<sub>8</sub> -NR<sub>10b</sub>-CO-NR<sub>5b</sub>R<sub>6b</sub> y NH-S(O)<sub>n</sub>R<sub>8</sub> estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos
- R4b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo cicloalquilo o fenilo
- 30 R5b y R6b que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno alquilo alquilenos 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

176

- donde todos los radicales alquilo alquenilo alquinilo y alcoxi anteriores son lineales o ramificados y contienen hasta 6 átomos de carbono
- todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo anteriores contienen hasta 7 átomos de carbono
- 5 todos los radicales anilo y heteroanilo contienen hasta 10 átomos de carbono
- todos los radicales anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre halógeno ciano hidroxilo alquilo y alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono CF<sub>3</sub> nitró fenilo carboxilo libre salificado esterificado con un radical alquilo o amidado con un radical NR<sub>11b</sub>R<sub>12b</sub> C(=O) R<sub>9b</sub> - NR<sub>11b</sub>R<sub>12b</sub> o -C(=O)-NR<sub>11b</sub>R<sub>12b</sub>
- 10 R<sub>8b</sub> representa alquilo cicloalquilo cicloalquilalquilo y fenilo
- R<sub>9b</sub> que pueden ser igual o diferente de R<sub>8b</sub> representa hidrógeno y los valores de R<sub>8b</sub>
- R<sub>11b</sub> y R<sub>12b</sub> que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno alquilo cicloalquilo y fenilo o como alternativa R<sub>11b</sub> y R<sub>12b</sub> 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
- 15 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)
- 20 8) Productos de fórmula (I) (Ia) o (Ib) de acuerdo con las reivindicaciones precedentes que corresponden a la fórmula (Ic)



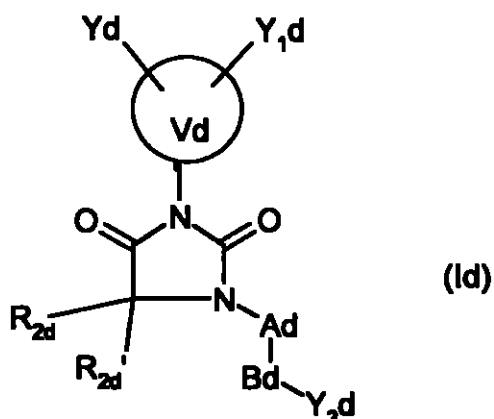
- 25 en la que
- Vc representa pirrol tiofeno tiazol pirazol indazol 2,3-dihidro-1H-indol benzo-dioxinilo benzopiranilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes

- que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Yc e Y1c
- Yc e Y1c que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Yc e Y1c se elige entre OCF<sub>3</sub> -S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> S(O)<sub>n</sub>-Alk SO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> SO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>NR<sub>5c</sub>R<sub>6c</sub> alquilo especialmente tal como metilo etilo isopropilo terc-butilo sec-butilo 1,2-
- 5 dimetilpropilo 1,1-dimetilpropilo ciclopropilo o ciclobutilo especialmente tal como 1 metilciclopropilo 2 metilciclopropilo 2,2-dimetilciclopropilo ciclobutilo 2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo di(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquil)amino piperid-1-ilo trombolin-4-ilo morfolin-4-ilo pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre átomos de fluor y radicales alquilo fenilo opcionalmente sustituido con uno o
- 10 más átomos de halógeno fenoxi fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno fenilmercapto opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno
- y el otro de Yc e Y1c se elige entre estos mismos valores y además entre hidrógeno halógeno hidroxilo oxo NR<sub>5c</sub>R<sub>6c</sub> alquilo opcionalmente sustituido alcoxi y
- 15 fenilo pirazolilo y pindilo opcionalmente sustituidos
- R<sub>2</sub> y R<sub>2c'</sub> 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 -CH<sub>2</sub>
- Bc representa un radical heterocíclico elegido entre 3- o 4- pindilo pirimidinilo 3- o
- 20 4- quinolilo azaindolilo y quinazolilo e indazolilo estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de Y<sub>2c</sub>
- Y<sub>2c</sub> representa hidrógeno halógeno alquilo cicloalquilo hidroxilo alcoxi NH<sub>2</sub> NHalk N(alk)<sub>2</sub> NH fenilo- NH-Heteroarilo NH-CO-R<sub>5c</sub> NH-CO-heteroarilo NH-CO-NR<sub>5c</sub>R<sub>6c</sub> y fenilo donde todos los radicales alquilo alcoxi fenilo y heteroarilo
- 25 están opcionalmente sustituidos
- R<sub>5c</sub> y R<sub>6c</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y fenilo, que están opcionalmente sustituidos o, como alternativa R<sub>5c</sub> y R<sub>6c</sub> forman, con el átomo de ~~nitrógeno~~ al que están unidos, un
- 30 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 alqui-
- 35 lo, 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, OCF<sub>3</sub> S(O)<sub>n</sub>-CF<sub>3</sub> CF<sub>3</sub> NH<sub>2</sub> NHAik y N(alk)<sub>2</sub> 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)

- 9) Productos de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes que corresponden a la fórmula (Id)



en la que

Vd representa pindina pirimidina pirrol tiofeno tiazol imidazol oxazol pirazol isoxazol indazol bencimidazol benzotiazol benzoxazol 2,3-dihidro-1H-indol 2,3-dihidro-1H-isoindol 2,3-dihidrobenzotiazol tiazol oxadiazol dihidrobenzotiazina benzodioxinilo benzopiranilo quinolilo

Yd e Y1d que pueden ser iguales o diferentes son tales que uno de Y e Y1 se elige entre alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluor fenilo O-fenilo S(O)<sub>n</sub>-alquilo S(O)<sub>n</sub>-alquilfenilo y morfolino y el otro de Y e Y1 se elige entre estos mismos valores y además entre los siguientes valores átomos de F Cl y Br hidroxilo oxo ciano carboxilo libre o esterificado COCH<sub>3</sub> fenilo O-fenilo S(O)<sub>n</sub> alquilo S(O)<sub>n</sub>-alquilfenilo y morfolino

estando todos los radicales alquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo alcoxi OCF<sub>3</sub> ciano amino alquilamino y dialquilamino y un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno

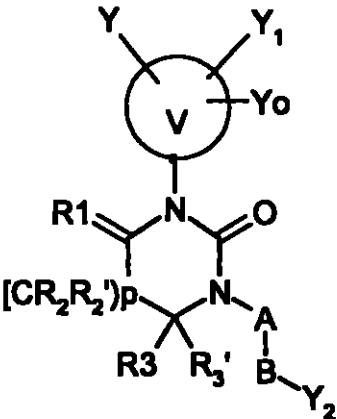
R2d y R2d que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno metilo etilo o forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo ciclopropilo o ciclobutilo

Ad representa un enlace sencillo o CH2

- 5 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-NH-dialquilo NH-CO-NH fenil estando 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 opcionalmente pueden formar un anillo de pirrolidina piperidina morfolina o piperazina opcionalmente sustituido con uno o más alquilo

- 15 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



- 20 V representa pindina pirimidina pirrol tiófeno tiazol ditiázol imidazol oxazol isoxazol pirazol isoxazol indazol bencimidazol benzotiazol benzoxazol 2,3-dihidro-1H-indol 2,3-dihidro-1H-isindol 2,3-dihidrobenzotiazol tiazol oxadiazol dihidrobenzotiazina benzodioxanilo benzopirranilo quinolilo 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo

- 25 estando el átomo de S que puede contener V opcionalmente oxidado por uno o dos átomos de oxígeno

- Yo Y e Y1 que pueden ser iguales o diferentes son tales que Yo representa hidrógeno o alquilo y uno de Y e Y1 se elige entre alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluor fenilo O-fenilo S(O)n-alquilo S(O)n-alquilfenilo y morfolino y el otro de Y e Y1 se elige entre estos mismos valores y además entre
- 5 los siguientes valores átomos de F Cl y Br hidroxilo oxo ciano carboxilo libre o esterificado COCH<sub>3</sub> -alquil-CO-piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo fenilo O fenilo S(O)n-alquilo S(O)n-alquilfenilo y morfolino estando todos los radicales alquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de
- 10 halógeno y radicales alquilo alcoxi OCF<sub>3</sub> ciano amino alquilamino y dialquilamino y un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno R2 y R2 que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido con anilo o heteroanilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre halógeno alquilo OH o alcoxi
- 15 A representa CH<sub>2</sub>  
B representa un radical quinolilo pirimidinilo o pindilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales iguales o diferentes elegidos entre halógeno NH<sub>2</sub> -NH-alquilo y N(alk)<sub>2</sub> estando el alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno -NH CO-N(alk)<sub>2</sub> fenilo -NH-fenilo NH heteroanilo NH heterocicloal
- 20 quilo -NH-CO-fenilo y NH CO-heteroanilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales iguales o diferentes elegidos entre halógeno alquilo alcoxi N(alk)<sub>2</sub> CO<sub>2</sub>H CO<sub>2</sub>etilo y CO-N(alk)<sub>2</sub> estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas enantioméricas y diastereoisoméricas posibles y además las sales de adición con ácidos
- 25 minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)
- 11) Productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en los que V se elige entre los valores definidos en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes
- 30 R2 y R2 que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno y alquilo  
A representa CH<sub>2</sub>  
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

181

minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

12) Productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en los que

- 5 V representa pindina pirimidina pirrol tofeno tiazol imidazol oxazol pirazol isoxazol indazol bencimidazol benzotiazol benzoxazol 2,3-dihidro-1H-indol 2,3-dihidro-1H-isoindol 2,3-dihidrobenzotiazol triazol oxadiazol dihidrobenzotiazina benzodioxinilo benzopiranilo quinolilo

- 10 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 átomos de fluor fenilo O-fenilo S(O)<sub>n</sub>-alquilo S(O)<sub>n</sub>-alquilfenilo y morfolino y uno o el otro de Y e Y1 se elige entre estos mismos valores y además entre los siguientes valores átomos de F Cl y Br hidroxilo oxo ciano carboxilo libre o esterificado COCH<sub>3</sub> fenilo O-fenilo S(O)<sub>n</sub> alquilo S(O)<sub>n</sub> alquilfenilo y morfolino

- 15 estando todos los radicales alquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo alcoxi OCF<sub>3</sub> ciano amino alquilamino y dialquilamino y un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno R2 y R2 que pueden ser iguales o diferentes se eligen entre hidrógeno y alquilo

- 20 A representa CH<sub>2</sub>

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

- 25 fórmula (I)

13) Productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que son los mostrados a continuación

3-(5-Isopropil-tiazol-2-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina 2,4-diona

- 30 - 3-(5-terc-Butil-2H-pirazol 3-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

- 3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina 2,4-diona

3-(3,3-Dimetil 2,3-dihidro-1H-indol-6-il) 5,5-dimetil 1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

- Trifluoroacetato de 5,5-dimetil-3-(2-oxo-4-trifluorometil-2H-1-benzopirán-7-il)-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

- Trifluoroacetato de 3-(2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-7-il)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

5 - 3-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-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 con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I)

10

14) Productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que son los mostrados a continuación

- 3-(5-Isopropil-tiazol-2-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

15

- 3-(5-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

- 3-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

- 3-(3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

20

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)

25

15) Como productos medicinales los productos de la fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 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 compuestos de fórmula (I)

30

16) Como productos medicinales los productos de fórmula (Ia) (Ib) (Ic) o (Id) como se ha 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 compuestos de fórmula (Ia) (Ib) (Ic) o (Id)

17) Como productos medicinales los productos como se han definido en la reivindicación 13 ó 14 y también sus profármacos y también las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos productos con ácidos minerales y orgánicos

5      cos o con bases minerales y orgánicas

18) Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos medicinales como se han definido en las reivindicaciones 15 a 17

10     19) Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 18 caracterizadas porque se usan como productos medicinales en particular para la quimioterapia del cáncer

20) Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 19 que también contienen principios activos de otros productos medicinales de quimioterapia para combatir el cáncer

15     21) 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 quinasa

20     22) Uso de productos de fórmula (I) como se ha 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

25     23) Uso de productos de fórmula (I) como se ha 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

30     24) 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 se elige entre el siguiente grupo IGF1 cdc7 Aurora1 2 Src Jnk FAK KDR IR Tie2 CDK7 CDK2 y EGFR

25) 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 es IGF1R

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) donde la proteína quinasa está en un cultivo celular

5 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  
10 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

15 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 la proliferación de vasos sanguíneos trastornos fibróticos trastornos de la proliferación de células  
20 mesangiales acromegalia trastornos metabólicos alergias asma enfermedad de Crohn trombosis enfermedades del sistema nervioso retinopatía psoriasis artritis reumatoide diabetes degeneración muscular envejecimiento degeneración macular relacionada con la edad enfermedades oncológicas y cáncer

31) Uso de productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las  
25 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  
30 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

185

- 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 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
- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 40) Uso de productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación precedente donde los agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales usados comúnmente
- 30 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

nes como inhibidores de IGF1R

43) Productos de fórmula (Id) como se define en las reivindicaciones como inhibidores de IGF1R

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/008721

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/14 C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14 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)

IPC 7 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, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication where appropriate of the relevant passages                                                                       | Relevant to claim No. |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X        | WO 2004/022572 A (FOLEY FIONA , MULDOON CRAIG (AU), MEUTERMANS WIM (AU), SCHAFER KARL (A) 18 March 2004 (2004-03-18)<br>page 1, paragraph 1<br>claim 1 | 1-41                  |

☐ 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<sup>+</sup> earlier document but published on or after the international filing date

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

O<sup>+</sup> document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P<sup>+</sup> document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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

4 November 2005

Date of mailing of the international search report

14/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2  
NL - 8250 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 851 apo nl  
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Fanni, S

188

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/008721

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>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          |

189

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

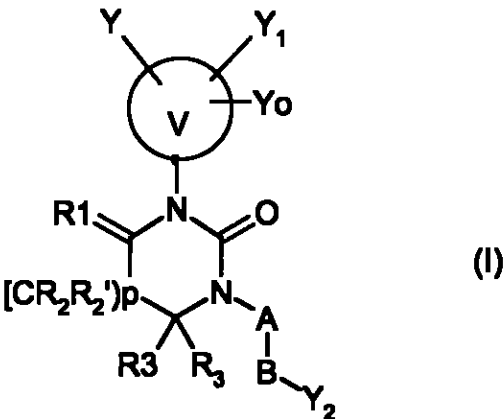
International Application No  
**PCT/EP2005/008721**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>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          |

|                                                                                                                                     |                                 |                                                                                                                                                                                      |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <div>PC</div> <div>Industria y Comercio</div> <div>SUPERINTENDENCIA</div>                                                           |                                 | <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</div> <div>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</div> <div>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</div> <div>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCTd3</div> |              |
| (21) N de solicitud 077764                                                                                                          |                                 | (51) Int Cl C07D 417H4                                                                                                                                                               |              |
| 22) Fecha de solicitud 26/01/2007                                                                                                   |                                 | (71) Solicitante(s) AVENTIS PHARMA S.A.                                                                                                                                              |              |
| (30) Prioridad                                                                                                                      | (31) No. Prioridad 04291905 0   | (32) Fecha 27/07/2004                                                                                                                                                                | (33) País EP |
|                                                                                                                                     |                                 | (72) Inventor(es) HARMUT STROBEL Y OTROS                                                                                                                                             |              |
|                                                                                                                                     |                                 | (74) Apoderado EMILIO FERRERO                                                                                                                                                        |              |
| (85) Fecha límite 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 2006/010642 A1 |                                                                                                                                                                                      |              |
| No de solicitud PCT7EP2005/008721                                                                                                   |                                 |                                                                                                                                                                                      |              |
| (54) Título DERIVADOS DE UREA CICLICOS SUSTITUIDOS CON HETEROCICLO SU PREPARACIÓN Y SU USO FARMACÉUTICO COMO INHIBIDORES DE QUINASA |                                 |                                                                                                                                                                                      |              |

REIVINDICACIONES

1) Productos de fórmula (I)



en la que

V representa un radical heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros insaturado o parcial o totalmente saturado que contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre O N NR<sub>4</sub> y S opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre los valores de Y e Y<sub>1</sub>

estando el átomo de S que puede contener V opcionalmente oxidado por uno o dos átomos de oxígeno

Y<sub>0</sub> Y e Y<sub>1</sub> que pueden ser iguales o diferentes son tales que Y<sub>0</sub> representa hidrógeno o alquilo y uno de Y e Y<sub>1</sub> se elige entre OCF<sub>3</sub> -O-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub> -O-CHF<sub>2</sub> O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>

SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> SF<sub>5</sub> S(O)n-alquilo alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o radicales cicloalquilo 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 flúor 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 NR<sub>4</sub> 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 fenilo fenoxi anilmercapto o heteroanilmercapto opcionalmente sustituidos con uno o más radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos entre átomos de flúor y radicales alquilo y alcoxi y el otro de Y e Y<sub>1</sub> se elige entre los mismos valores y además entre los siguientes valores. hidrógeno halógeno hidroxilo oxo acilo alcoxi nitro CN NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos CF<sub>3</sub> O-alkenilo O-alkinilo O-cicloalquilo S(O)n-alkenilo S(O)n-alkinilo S(O)n-cicloalquilo carboxilo libre salificado o esterificado y CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>

| Expediente No |                            | 02007764       | No de Folio |
|---------------|----------------------------|----------------|-------------|
| 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 | 1              | ✓           |
| 10            | OTROS.                     |                |             |
| Observaciones |                            |                |             |
| aite final    |                            |                |             |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

192 192

RECEPCION DE DISTINTIVO  
Rad 07 00704-00000 0000  
Rev 2001-01 26 17 26 58 Dep 2020 NUECREACIONES  
Patente  
FOLIO 0001  
Am 411 PRESENTACION

RECIBO OFICIAL DE CAJA 07 4,253  
FECHA ENERO 15 DE 2007

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No PAGO | FECHA PAGO | Jr PAGO       |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|---------|------------|---------------|
| ARIEL ER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050 001.0-6 | 527*334 | 15/01/2007 | 33, 77,000 00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT       | RENISICO    | CONCEPTO                         | TOTAL CONCEPTO |
|------------|-------------|----------------------------------|----------------|
| 50005-01-0 | SOL C TJDES | TRANITES DE SOL DE PATENTE DE IN | 482,000 00     |
|            |             | TOTAL                            | \$ 482,000 00  |

SON CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No \_\_\_\_\_

6010 12457 841 013 4



DEPARTAMENTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rég. C- 00704-00000-0000  
es 2001-01-26 11:20:56 vsp 2020 NUEVAREACIONES **mercio**  
PAE EYI  
E-8 F SEV. 30. 96  
Act 411 PRESENTACION Folios 192  
SIC **INDUSTRIA Y COMERCIO**

**REQUISITOS MINIMOS**  
**PCT**  
**— INICIA A TRAMITE**

**PATENTE DE INVENCION** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

**COMPLETA** ☐ **INCOMPLETA** ☒

**DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

**COMPLETA** ☐ **INCOMPLETA** ☐

**ESQUEMA DE TRAZADO** ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

**COMPLETA** ☐ **INCOMPLETA** ☐

\_\_\_\_\_  
**Firma Responsable**

Fecha 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](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá D C Colombia

194

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá  
2020

Doctor(a)  
**FERRERO EMILIO**  
Apoderado(a) y/o Representante de  
**AVENTIS PHARMA S A**

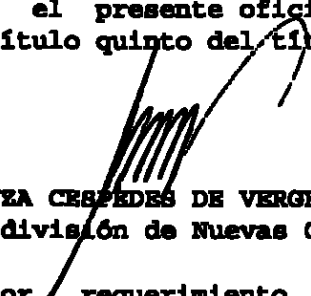
|                   |                                   |                          |
|-------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| <b>REFERENCIA</b> | <b>Radicación No</b>              | <b>7 7764</b>            |
|                   | <b>Solicitud internacional</b>    | <b>PCT/EP2005/008721</b> |
|                   | <b>Fecha inicio fase nacional</b> | <b>27/02/2007</b>        |
|                   | <b>Trámite</b>                    | <b>11</b>                |
|                   | <b>Evento</b>                     | <b>378</b>               |
|                   | <b>Actuación</b>                  | <b>430</b>               |
|                   | <b>Oficio No</b>                  | <b>2582</b>              |

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

Handwritten signature or scribble.

,

7