Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 07-7769

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE UREA CICLICOS SUSTITUIDOS CON HETEROCICLO, SU PREPARACION U 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.,**

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

Rad. 07-007703- -00000-0000
Fec 2007-01-26 17:35:34 Dep. 2020 NUEVAS RADICACIONES
Cla. 11 PATENTES
Fol 373 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 339

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

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

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: AVENTIS PHARMA S.A. sociedad constituida y existente bajo las leyes Francia

Dirección: 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony, Francia

Domicilio: F-92160 Antony, Francia

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

3 REPRESENTANTE O APODERADO

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

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

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Hartmut STROBEL,** Erlenweg 22, 65835 Liederbach, República Federal de Alemania
2. **Sven RUF,** Parkstrasse 9, 65439 Flörsheim, República Federal de Alemania
3. **Dominique LESUISSE,** 11 Rue des Fédérés, F-93100 Montreuil, Francia
4. **Conception NEMECEK** 65 Rue Maurepas, F-94320 Thiais, Francia
5. **Youssef EL-AHMAD,** 11 Avenue de Verdun, F-94000 Creteil, Francia
6. **Stefan GUESSREGEN** An der Laach 12, 65205 Wiesbaden, República Federal de Alemania
7. **Anne LEBRUN,** 38 Rue du Borrégo, F-75020 París, Francia.
8. **Kurt RITTER,** Gutzkowstrasse 2, 60594 Frankfurt Am Main, República Federal de Alemania
9. **Didier BENARD,** 38 Rue des Meuniers, F-95560 Montsoult, Francia
10. **Augustín HITTINGER,** 11 Rue Gallieni, F-91430 Igny, Francia
11. **Hervé BOUCHARD,** 7 Allée de la Prévôté, F-94320 Thiais, Francia

(5) **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/008720 Fecha: 25 de Julio de 2005
Publicación Internacional No. WO 2006/010641 A3 Fecha: 02 de Febrero de 2006

(6) **Título (54)**
NUEVOS DERIVADOS DE UREA CICLICOS SU PREPARACIÓN Y SU USO FARMACEUTICO COMO INHIBIDORES DE QUINASA

(7) **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/4166

(8) Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	27 de Julio de 2004	04291904.3

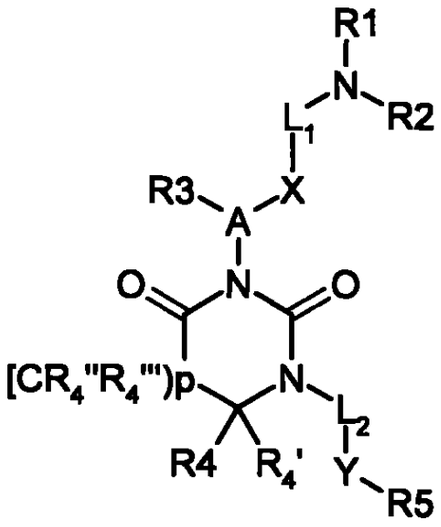
(9) **Comprobante de pago No.:** **Fecha:**

(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.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**

.3



(I)

(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 2006/010641 A3
   Páginas en el idioma original 107
   Páginas en español 148
   Reivindicaciones: Número (s) 43
   Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN FASE INTERNACIONAL

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D - COLOMBIA

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.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION ET POUVOIR

LE MINISTRE DES AFFAIRES ETRANGÈRES
Certifie que la présente certification de signature a été apposée conformément à la loi française.
Pour le Ministre et par délégation

29 NOV 2000

45716

12457
1875

Richard PERDOMO

Yo (nosotros), abajo firmado (a)/Je soussigné (a), soussigné (a)

AVENTIS PHARMA S.A.

residente (s) en/domiciliado (a) en Antony, France

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

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, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

par cet instrument désigne à GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; et LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliés à Bogota, Colombie, Carrera 4ª Nº 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 nominer des mandataires judiciaires ou extrajudiciaires. Le premier représentant suppléant remplacera le principal en cas d'absence ou d'empechement temporaire ou définitif de celui-ci. La meme 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 représentantion 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'empechement, avec le certificat respectif. Si un des nommés venait à manquer définitivement, le suivant prendra sa place. Quand l'absence ou l'empechement du représentant principal, ou de son premier ou second suppléant dans leur cas, aura cessé, ils pourront exercer leur représentantion 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 mentionés pour obtenir la protection de ma (notre) propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet effet, autorise(ons) 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, ainsi que l'enregistrement de marques de fabrique, collectives, défensives, de service, noms commerciaux, enseignes, [illegible] leur renouvellement, transfert, changement de nom ou domicile, radiation volontaire, et l'enregistrement des contrats de licence; b) les actions de concurrence déloyale, protection du consommateur, opposition, radiation administrative ou judiciaire, annulation, [illegible] protection des secrets industriels, et en général les procès civils, pénaux, administratifs ou contentieux-administratifs relatifs à ces droits; actions et procès établis par nous-même(s) ou contre-moi (nous); et c) afin que [illegible] susdites ci-dessus, ils puissent substituer ce pouvoir, transiger, concilier, admettre les faits du procès, renoncer, et ratifier les actes des agents officieux ou personnes sans mandat.

Je soussigné Me Hervé POMMERY
Notaire à Paris
Certifie matériellement
la signature de
Madame Magali LE PENNEC
Apposée sur le présent document

Signé le/Dado y firmado hoy 31 octobre 2000

à/en Antony

AVENTIS PHARMA S.A.
Firma / Signature

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

Magali LE PENNEC

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-6 (MINUTA Nº 12.1.1.3.2.f)




COMO NOTARIO SEXTO (6) 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 (E)

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

No. 4576
París, Noviembre 30 de 2000

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

CERTIFICA:

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

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

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

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS
CONCUERDA CON EL CIRCULAR
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 ENE 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

0115: 1245 / -601-001-7

264/00

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES M. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Ministerio No. 2680/91

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD POR EL TEXTO

2000 DEC 22 A 8:21

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

CODIGO NOTARIO SEXTO (6) 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 (E)

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 conferido 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 – Corte de apelación – República Francesa.

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores: Hago 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.

NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Ministerio No. 2680/91

8

ANEXO EN ESPAÑOL

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

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 60855 del 12 de diciembre del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en estos archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de diciembre del año 2000.

EL SUSCRITO NOTARIO 64 DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

24 ENE 2007

Traducción Oficial No. 264/00

JEAN JACQUES E. TURPIN

Traductor e Intérprete Oficial

PABLO MENDEZ ARANGO

NOTARIO 64 DEL CIRCULO

ESPAÑOL

Resolución No. 2460/97

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

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS
Notario Sexto Encargado

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CON LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DE SEMPEÑA LAS FUNCIONES ANUNCIADAS

COMO NOTARIO SEXTO (E) 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 (E)

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

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

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

Poderdante: AVENTIS PHARMA S.A.

Poder conferido el: 31-10-2000

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929; con todas las facultades que me fueron conferidas.

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

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 7852
C.C. No. 2.877.224 de Bogotá

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

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 09 NOV. 2000

Ante MI JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente, German Cavelier y Emilio Ferraro

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C # 2.877.924 Bta
cc # 438.019.45 ag

y la(s) Libreta(s) Militar(es) TP # 832
TP # 31.929

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) 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 (E)

REPUBLICA DE COLOMBIA

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/010641 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 401/06 (2006.01) *A61K 31/4166* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/008720

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04291904.3 27 July 2004 (27.07.2004) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: 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]; 65 rue Maurepas, F-94320 THIAIS (FR). EL-AHMAD, Youssef [FR/FR]; 11 Avenue de Verdun, F-94000 CRETEIL (FR). GUESSREGEN, Stefan [DE/DE]; An der Lasch 12, 65205 WIESBADEN (DE). LEBRUN, Anne [FR/FR]; 38 rue du Berrégo, F-75020 PARIS (FR). RITTER, Knut [DE/DE]; Gutzkowstrasse 2, 60594 FRANKFURT AM MAIN (DE). RENARD, Didier [FR/FR]; 38 rue des Meuniers, F-95560 MONTSOULT (FR). HITTINGER, Augustin [FR/FR]; 11 rue Gallieni, F-91430 IGNY (FR). BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 7 Allée de la Prévôté, F-94320 THIAIS (FR).

(74) Agent: BOURGOUIN-MULLER, Alexandra; AVENTIS PHARMA S.A., Patent Department, 20 Avenue Raymond Aron, F-92165 ANTONY CEDEX (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, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

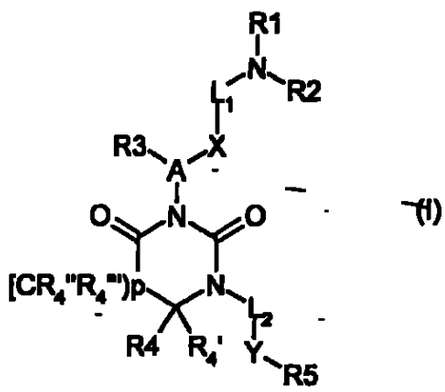
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, 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*

(88) Date of publication of the international search report:
26 October 2006

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL CYCLIC UREA DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF AS KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to products of formula (I): in which p = 0, 1 and 2; A = aryl, heteroaryl, carbocycle or heterocycle; X = single bond; -N(R6)-; -NH-alk-; alkylene; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6)-C(O)-; -NH-CO-alk-, -N(R6)-C(O)-N(R6')-; -N(R6)-C(S)-N(R6')-; -N(R6)-C(O)O-; -N(R6)-SO2-; -N(R6)-SO2-N(R6')-; -C(O)-N(R6)-; -SO2-NR6-; and -C(O)O-; L1 = single bond, alkylene, alkenylene, alkynylene, cycloalkylene, phenylene, heteroarylene; all optionally substituted; R1 = hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl; -SO2R9, -C(O)R9; -C(O)OR9,-C(O)NR10R11, -C(S)NR10R11,-SO2NR10R11; R2 = hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, either R1 and R2 with N, or NR1R2 with L1 may form a saturated or unsaturated heterocycle possibly containing O, N, S; R3 = hydrogen; halogen; alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkoxy, alkylenedioxy, heterocycle, aryl and heteroaryl, all optionally substituted; S(O)n-alkyl; amino, alkylamino, dialkylamino, with dialkylamino optionally forming with N a cycle, all optionally substituted; R4, R4' and R4"= hydrogen, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, oxo; with two from among R4, R4' and R4" possibly forming with C a ring possibly containing O, N or S; L2 = single bond, alkylene, alkenylene, alkynylene, cycloalkylene, -O-, -NR17-, -C(O)-, SO2; Y = N-heterocycle possibly containing O, N or S; R5 = hydrogen, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl; all these radicals being optionally substituted, these products being in all the isomeric forms and the salts, as medicinal products.

WO 2006/010641 A3

NOVEL AMINO CYCLIC UREA DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF AS KINASE INHIBITORS

The present invention relates to novel amino 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 amino 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 patent application 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, Aurora1-2, cdc7, Akt, Pdk, S6K, Jnk, IR, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, PLK, Pyk2, CDK7, CDK2 et EGFR.
Such protein kinases belong more especially to the following group: IGF1, cdc7, Aurora1-2, Src, Jnk, FAK, KDR, IR, Tie2, CDK7, CDK2 et EGFR.

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

The protein kinase FAK is also indicated.

The protein kinase AKT is also indicated.

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

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

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

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

Protein kinases participate in signalling events that control the activation, growth and differentiation of cells in response either to extracellular mediators or to changes in the environment. In general, these kinases belong to two groups: those that preferentially phosphorylate serine and/or threonine residues and those that preferentially phosphorylate tyrosine residues [S.K. Hanks and T. Hunter, FASEB. J., 1995, 9, pages 576-596]. The serine/threonine kinases are, for example, the isoforms of the protein kinases C [A.C. Newton, J. Biol. Chem., 1995, 270, pages 28495-28498] and a group of cycline-dependent kinases, for instance cdc2 [J. Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, pages 195-197]. Tyrosine kinases comprise growth factor receptors, for instance the epidermal growth factor (EGF) receptor [S. Iwashita and M. Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, pages 123-132], and cytosol kinases, for instance

p56tck, p59fYn and ZAP-70 and the kinases csk [C. Chan et. al., Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, pages 555-592].

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

The type 1 receptor for the insulin-like growth factor (IGF-I-R) is a transmembrane receptor with tyrosine kinase activity which binds firstly to IGFI, but also to IGFII and to insulin with lower affinity. The binding of IGF1 to its receptor results in oligomerization of the receptor, the activation of tyrosine kinase, intermolecular autophosphorylation and the phosphorylation of cell substrates (main substrates: IRS1 and Shc). The receptor activated by its ligand induces mitogenic activity in normal cells. However, IGF-I-R plays an important role in "abnormal" growth.

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

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

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

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, 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 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 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 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]. 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. 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 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 et al, Cell Growth Differ. 4: 413-418 1996). It has also been demonstrated that FAK promotes the migration of cells *in vitro*. Thus, fibroblasts that are deficient for the expression of FAK ("knockout" mice for FAK) show a rounded morphology and

deficiencies in cell migration in response to chemotactic signals, and these defects are suppressed by reexpression of FAK [DJ. Sieg et al., J. Cell Science. 112: 2677-91 1999]. The overexpression of the C-terminal domain of FAK (FRNK) blocks the stretching of adherent cells and reduces cellular migration *in vitro* [Richardson A. and Parsons J.T. Nature. 380 : 538-540 1996]. The overexpression of FAK in CHO or COS cells or in human astrocytoma cells promotes migration of the cells. The involvement of FAK in promoting the proliferation and migration of cells in numerous cell types *in vitro* suggests the potential role of FAK in neoplastic processes. A recent study has effectively demonstrated the increase in the proliferation of tumour cells *in vivo* after induction of the expression of FAK in human astrocytoma cells [Cary L.A. et al. J. Cell Sci. 109: 1787-94 1996 ; Wang D et al. J. Cell Sci. 113: 4221-4230 2000]. Furthermore, immunohistochemical studies on human biopsies have demonstrated that FAK is overexpressed in prostate cancer, breast cancer, thyroid cancer, cancer of the colon, melanoma, brain cancer and lung cancer, the level of expression of FAK being directly correlated to the tumours having the most aggressive phenotype [Weiner TM, et al. Lancet. 342 (8878): 1024-1025 1993; 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 PKB) and phosphoinositide 3-kinase (PI3K) are involved in a cell signalling pathway that transmits signals from growth factors activating membrane receptors.

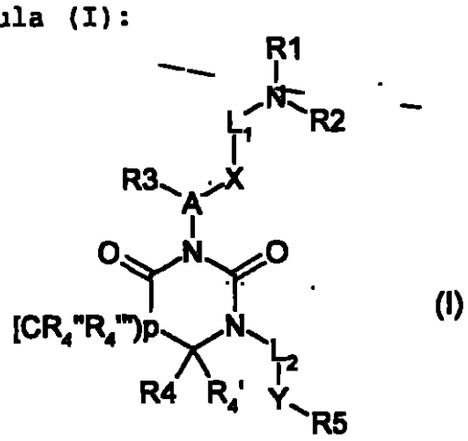
This transduction pathway is involved in numerous cellular functions: regulation of apoptosis, control of transcription and translation, glucose metabolism, angiogenesis and mitochondrial integrity. First identified as an important component of insulin-dependent

signalling pathways regulating metabolic responses, serine/threonine kinase AKT was then identified as a mediator playing a key role in survival induced by 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□, caspase-9, and Forkhead transcription factor, and can activate IKKalpha 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 "hypoxy-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 carcinomas, 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):



(I)

in which:

p represents the integers 0, 1 and 2,

A represents aryl, heteroaryl or a monocyclic or bicyclic fused carbocyclic or heterocyclic 5- to 11-membered radical, all these radicals optionally being substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R3;

X represents a single bond or the following divalent radicals: -N(R6)-; -NH-alk-; alkylene; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6)-C(O)-; -NH-CO-alk-, -N(R6)-C(O)-N(R6')-; -N(R6)-C(S)-N(R6')-; -N(R6)-C(O)O-; -N(R6)-SO2-; -N(R6)-SO2-N(R6')-; -C(O)-N(R6)-; -SO2-NR6-; and -C(O)O-;

L1 represents a single bond or the following divalent radicals: alkylene, alkenylene, alkynylene and cycloalkylene, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; phenylene and heteroarylene, these last two radicals optionally

substituted with one or more substituents chosen from the values of R8;

The radical NR1R2 is such that:

either R1 and R2, which may be identical or different, are such that:

R1 represents a hydrogen atom; alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; aryl, heteroaryl, arylalkyl and heteroarylalkyl in which each of the aromatic rings may optionally be substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8; -SO2R9; -C(O)R9; -C(O)OR9; -C(O)NR10R11, -C(S)NR10R11 and -SO2NR10R11;

and R2 represents a hydrogen atom; alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

or R1 and R2 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, NR12 and S, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

or NR1 with L1 or NR2 with L_1 together form a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more other hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, N, NR12 and S, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or

different, chosen from the values of R7;

R3 represents a hydrogen atom; a halogen atom; hydroxyl; alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkoxy and alkylenedioxy, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; -NR13R14; -C(O)R13; -S(O)$_n$R13; -C(O)OR13; -C(O)NR15R16; -S(O)$_n$NR15R16; SF5; nitro; cyano; 4- to 7-membered heterocycloalkyl optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl, alkoxy or oxo radicals; aryl and heteroaryl, these last two radicals optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8;

being noted that when A represents a mono or bicyclic fused 11-membered radical, R3 represents in more oxo,

R4, R4', R4'' and R4''', which may be identical or different, are chosen from the values defined below for R4;

R4 represents a hydrogen atom; a halogen atom; an alkyl, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; aryl and heteroaryl, these last two radicals optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8; oxo; it being understood that two substituents from among R4, R4' and R4'' may form, with the carbon atom(s) to which they are attached, a 3- to 10-membered ring optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12;

L2 is chosen from a single bond; an alkylene; alkenylene; alkynylene; cycloalkylene; -O-; -NR17-; -C(O)- and SO2 radical;

Y represents a saturated, partially saturated or unsaturated N-heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R5;

R5 represents a hydrogen atom; a halogen atom; an alkyl, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; aryl, arylalkyl, heteroaryl and heteroarylalkyl, in which the aromatic rings are optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8; -OR18; -NR19R20; -NR19COR20; -NR19CONR19'R20; -NR19-S(O)2-R20; -NR19-S(O)2-NR19'R20; -COR18; COOR21; -CONR22R23; -S(O)nR18; -SO2NR22R23; cyano; nitro;

R6 is such that:

either R6 represents a hydrogen atom; an alkyl, alkenyl, alkynyl, acyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; aryl and heteroaryl, these last two radicals optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8;

or R6 with NR1R2 together form a 4- to 8-membered heterocycle optionally containing one or more hetero

atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of ~~R7~~;

or R6 with L1 together form a 4- to 8-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R6', which may be identical to or different from R6, is chosen from the values of R6;

R7 represents a halogen atom; alkyl; cycloalkyle; cycloalkylalkyle; hydroxyl; alkoxy; cycloalkoxy; cyano; -CF3; -NR24R25; -NR26COR27; -NR26CONR26'R27; -NR26-S(O)2-R27; -NR26-S(O)2-NR26'R27; -COOR26; -COR26; -CO(NR24R25); S(O)nR26; -S(O)2NR24R25; 4- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from OH and NH2 radicals, halogen atoms, and alkyl, alkoxy or oxo radicals; aryl optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals; heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and NH2, alkyl and alkoxy radicals; phenoxy, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals;

R8, which may be identical to or different from R7, represents the same values as R7 and in addition represents halogen atoms; nitro; -OCF3; alkylenedioxy; difluoromethylenedioxy; benzyl optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals;

R9, which may be identical to or different from R6, represents the same values as R6;

R10 and R11, which may be identical to or different from each other and also which may be identical to or different from R6, are chosen from the same values as R6 and may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R12 represents a hydrogen atom; an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkylCO or alkylSO_2 radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms, OH, alkoxy and dialkylamino radicals; aryl and heteroaryl, 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;

R13, which may be identical to or different from R6, represents the same values as R6;

R14, which may be identical to or different from R13, represents the same values as R13 and also represents C(O)R28; C(O)N28R29; SO2R28 and SO2NR28R29;

R13 and R14 may optionally form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R15 and R16, which may be identical to or different from each other and also which may be identical to or different from R13, are chosen from the same values as R13 and may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R17 represents a hydrogen atom, alkyl or cycloalkyl;

R18, which may be identical to or different from R6, represents the same values as R6;

R19 and R20, which may be identical to or different from each other and also which may be identical to or different from R6, are chosen from the same values as R6 and may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may

be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R21, which may be identical to or different from R13, represents the same values as R13 and also represents hydrogen;

R22 and R23, which may be identical to or different from each other and also which may be identical to or different from R6, are chosen from the same values as R6 and may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R24 and R25, which may be identical or different, represent a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl or alkynyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH and alkoxy radicals, or alternatively R24 and R25 may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N, N-alkyl and N-C(O)alkyl, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH, alkyl, alkoxy and oxo radicals;

R26 represents a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl or alkynyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH and alkoxy radicals;

R27, which may be identical to or different from R26, represents the same values as R26;

R26 and R27 may also optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N , N-alkyl and N-C(O)alkyl, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH, alkyl, alkoxy and oxo radicals;

R28, which may be identical to or different from R26, represents the same values as R26;

R29, which may be identical to or different from R26, represents the same values as R26;

R30, which may be identical to or different from R26, represents the same values as R26;
n represents the integers 0, 1 and 2;

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

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

p represents the integers 0, 1 and 2,

A represents aryl, heteroaryl or a monocyclic or bicyclic fused carbocyclic or heterocyclic 5- to 11-membered radical, all these radicals optionally being substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R3;

X represents a single bond or the following divalent radicals: -N(R6)-; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6)-C(O)-; -N(R6)-C(O)-N(R6')-; -N(R6)-C(S)-N(R6')-; -N(R6)-C(O)O-; -N(R6)-SO2-; -N(R6)-SO2-N(R6')-; -C(O)-N(R6)-; -SO2-NR6-; and -C(O)O-;

L1 represents the following divalent radicals: alkylene, alkenylene, alkynylene and cycloalkylene, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; phenylene and heteroarylene, these last two radicals optionally substituted with one or more substituents chosen from the values of R8;

The radical NR1R2 is such that :

either R1 and R2, which may be identical or different, are such that :

R1 represents a hydrogen atom; alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; aryl, heteroaryl, arylalkyl and heteroarylalkyl in which each of the aromatic rings may optionally be substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen

from the values of R8; -SO2R9; -C(O)R9; -C(O)OR9; -C(O)NR10R11, -C(S)NR10R11 and -SO2NR10R11;

and R2 represents a hydrogen atom; alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

or R1 and R2 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, NR12 and S, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

or NR1 with L1 or NR2 with L_1 together form a 4- to 8-membered heterocycle optionally containing one or more other hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, N, NR12 and S, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R3 represents a hydrogen atom; a halogen atom; hydroxyl; alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkoxy and alkylenedioxy, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; -NR13R14; -C(O)R13; $-S(O)_nR13$; -C(O)OR13; -C(O)NR15R16; $-S(O)_nNR15R16$; SF5; nitro; cyano; 4- to 7-membered heterocycloalkyl optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl, alkoxy or oxo radicals; aryl and heteroaryl, these last two radicals optionally substituted with one

or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8;
being noted that when A represents a mono or bicyclic fused 11-membered radical, R3 represents in more oxo,
R4, R4', R4'' and R4''', which may be identical or different, are chosen from the values defined below for R4;

R4 represents a hydrogen atom; a halogen atom; an alkyl, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; aryl and heteroaryl, these last two radicals optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8; oxo; it being understood that two substituents from among R4, R4' and R4'' may form, with the carbon atom(s) to which they are attached, a 3- to 10-membered ring optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12;

L2 is chosen from a single bond; an alkylene; alkenylene; alkynylene; cycloalkylene; -O-; -NR17-; -C(O)- and SO2 radical;

Y represents a saturated, partially saturated or unsaturated N-heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R5;

R5 represents a hydrogen atom; a halogen atom; an alkyl, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be

identical or different, chosen from the values of R7; aryl, arylalkyl, heteroaryl and heteroarylalkyl, in which the aromatic rings are optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8; -OR18; -NR19R20; -NR19COR20; -NR19CONR19'R20; -NR19-S(O)2-R20; -NR19-S(O)2-NR19'R20; -COR18; COOR21; -CONR22R23; -S(O)nR18; -SO2NR22R23; cyano; nitro;

R6 is such that:

either R6 represents a hydrogen atom; an alkyl, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; aryl and heteroaryl, these last two radicals optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8;

or R6 with NR1R2 together form a 4- to 8-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

or R6 with L1 together form a 4- to 8-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R6', which may be identical to or different from R6, is chosen from the values of R6;

R7 represents a halogen atom; alkyl; cycloalkyle; cycloalkylalkyle; hydroxyl; alkoxy; cycloalkoxy; cyano; -CF3; -N24R25; -NR26COR27; -NR26CONR26'R27; -NR26-S(O)2-R27; -NR26-S(O)2-NR26'R27; -COOR26; -COR26; -CO(NR24R25); S(O)nR26; -S(O)2NR24R25; 4- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from OH and NH2 radicals, halogen atoms, and alkyl, alkoxy or oxo radicals; aryl optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals; heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and NH2, alkyl and alkoxy radicals; phenoxy, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals;

R8, which may be identical to or different from R7, represents the same values as R7 and in addition represents halogen atoms; nitro; -OCF3; alkylenedioxy; difluoromethylenedioxy; benzyl optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals;

R9, which may be identical to or different from R6, represents the same values as R6;

R10 and R11, which may be identical to or different from each other and also which may be identical to or different from R6, are chosen from the same values as R6 and may optionally form, with the nitrogen atom to which

they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R12 represents a hydrogen atom; an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkylCO or alkylSO_2 radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms, OH, alkoxy and dialkylamino radicals; aryl and heteroaryl, 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;

R13, which may be identical to or different from R6, represents the same values as R6;

R14, which may be identical to or different from R13, represents the same values as R13 and also represents C(O)R28; C(O)N28R29; SO2R28 and SO2NR28R29;

R13 and R14 may optionally form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R15 and R16, which may be identical to or different from each other and also which may be identical to or

different from R13, are chosen from the same values as R13 and may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R17 represents a hydrogen atom, alkyl or cycloalkyl;

R18, which may be identical to or different from R6, represents the same values as R6;

R19 and R20, which may be identical to or different from each other and also which may be identical to or different from R6, are chosen from the same values as R6 and may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R21, which may be identical to or different from R13, represents the same values as R13 and also represents hydrogen;

R22 and R23, which may be identical to or different from each other and also which may be identical to or different from R6, are chosen from the same values as R6 and may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle

optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R24 and R25, which may be identical or different, represent an alkyl, alkenyl or alkynyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH and alkoxy radicals, or alternatively R24 and R25 may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N, N-alkyl and N-C(O)alkyl, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH, alkyl, alkoxy and oxo radicals;

R26 represents a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl or alkynyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH and alkoxy radicals;

R27, which may be identical to or different from R26, represents the same values as R26;

R26 and R27 may also optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N , N-alkyl and N-C(O)alkyl, and optionally substituted with one or more substituents, which may be

identical or different, chosen from halogen atoms and OH, alkyl, alkoxy and oxo radicals;

R28, which may be identical to or different from R26, represents the same values as R26;

R29, which may be identical to or different from R26, represents the same values as R26;

R30, which may be identical to or different from R26, represents the same values as R26;

n represents the integers 0, 1 and 2;

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

In the products of formula (I), the value p which represents the integer 0, 1 or 2, and the value R4 which represents one or more substituents of the corresponding ring (R4, R4', R4'', R4''') are thus obtained: it is thus understood that when p represents 0, 1 or 2, then the ring is optionally substituted, respectively, with 2, 4 or 6 substituents R4, which may be identical or different. It is noted that R4 also represents hydrogen. It is also noted that two substituents R4 may be borne by the same carbon of the ring or by two different carbons and, in these two cases, may form with the carbon(s) that bear(s) them, a cyclic radical which is itself optionally substituted as defined above.

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;

- the term "alkyl radical", "alk", "Alk" or "ALK" denotes a linear or branched radical containing not more than 12 carbon atoms, chosen from methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, sec-pentyl, tert-pentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, sec-hexyl, tert-hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl and dodecyl radicals, and also the linear or branched positional isomers thereof.

Mention is made more particularly of alkyl radicals containing not more than 6 carbon atoms, and especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, linear or branched pentyl and linear or branched hexyl radicals.

- the term "alkenyl radical" denotes a linear or branched radical containing not more than 12 carbon atoms and preferably 4 carbon atoms, chosen, for example, from the following values: ethenyl or vinyl, propenyl or allyl, 1-propenyl, n-butenyl, i-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, n-pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, cyclohexylbutenyl and decenyl, and also the linear or branched positional isomers thereof.

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

- the term "alkynyl radical" denotes a linear or branched radical containing not more than 12 carbon atoms and

preferably 4 carbon atoms, chosen, for example, from the following 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 particularly is the propargyl value.

- the term "alkoxy radical" denotes a linear or branched radical containing not more than 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 not more than 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 not more than 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 "alkylsulphinyl" or alkyl-SO- denotes a linear or branched radical containing not more than 12 carbon atoms, in which the alkyl radical has the meaning given above and preferably contains 4 carbon atoms,

- the term "alkylsulphonyl" or alkyl-SO2- denotes a linear or branched radical containing not more than 12 carbon atoms, in which the alkyl radical has the meaning given above and preferably contains 4 carbon

atoms,

- the term "alkylsulphonylcarbamoyl" or alkyl-SO2-NH-C(=O)- denotes a linear or branched radical containing not more than 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 not more than 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-CO- denotes a linear or branched radical containing not more than 12 carbon atoms, in which the radical r represents a hydrogen atom or an alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or aryl radical, these radicals having the values indicated above and being optionally substituted as indicated: examples that are mentioned include the formyl, acetyl, propionyl, butyryl or benzoyl radicals, or alternatively valeryl, hexanoyl, acryloyl, crotonoyl or carbamoyl,

- the term "acyloxy radical" means acyl-O- radicals in which acyl has the meaning given above: examples that are mentioned include acetoxy or propionyloxy radicals,
- the term "acylamino radical" means acyl-NH- radicals in 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 (heterocycloalkyl) or partially saturated or unsaturated (heteroaryl) 5- to 10-membered radical containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from oxygen, nitrogen and sulphur atoms: the term "heterocyclic" preferably represents a saturated or partially unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from N, O and S.

Heterocycloalkyl radicals that may especially be mentioned include dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, oxiranyl, oxolanyl, dioxolanyl, piperazinyl, piperidyl, pyrrolidyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, morpholinyl, or tetrahydrofuryl, tetrahydrothienyl, chromanyl, dihydrobenzofuranyl, indolinyl, piperidyl, perhydropyranyl, pyrindolinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl and thioazolidinyl radicals, all these radicals being

optionally substituted.

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

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

- among the 5-membered heteroaryl radicals that may be mentioned are furyl radicals such as 2-furyl, thienyl radicals such as 2-thienyl and 3-thienyl, and pyrrolyl, diazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiatriazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, 3- or 4-isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl and isoxazolyl radicals.

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 tetrazolyl radicals;

- as fused heteroaryl radicals containing at least one hetero atom chosen from sulphur, nitrogen and oxygen, examples that may be mentioned include benzothienyl such as 3-benzothienyl, benzofuryl, benzofuranyl, benzopyrrolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, azaindolyl, thionaphthyl, indolyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl and naphthyridinyl.

Among the fused heteroaryl radicals that may be mentioned more particularly are benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, furyl, imidazolyl, indolizinyl, isoxazolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thiazolyl and thienyl radicals and

triazolyl groups, these radicals optionally being substituted as indicated for the heteroaryl radicals;

The term "patient" denotes human beings, but also other 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 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 the acetates, citrates, lactates, tartrates, malonates, oxalates, salicylates, propionates, succinates, fumarates, maleates, methylenebis-β-hydroxynaphthoates, gentisates, isethionates, di-p-tolyltartrates, methanesulphonates, ethanesulphonates, benzenesulphonates, p-toluenesulphonates, cyclohexylsulphamates 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 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 atom, or alternatively (morpholinomethyl)benzoates, e.g. 3- or 4-(morpholinomethyl)benzoates, and (4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates, e.g. 3- or 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates.

The carboxyl radical(s) of the products of formula (I) may be salified or esterified with various groups

known to those skilled in the art, among which nonlimiting examples that may be mentioned include the following compounds:

- among the salification compounds, mineral bases such as, for example, one equivalent of sodium, potassium, lithium, calcium, magnesium or ammonium, or organic bases such as, for example, methylamine, propylamine, trimethylamine, diethylamine, triethylamine, N,N-dimethylethanolamine, tris(hydroxymethyl)aminomethane, 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, 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, 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, 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 acetoxyethyl; alkyloxycarbonyloxyalkyl radicals such as methoxycarbonyloxy methyl or ethyl radicals, and isopropyloxycarbonyloxy methyl or ethyl radicals.

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

The term "amidated carboxyl" means radicals of the type -CONRxRy in which the amino radicals -NRxRy have the meanings given above: especially, Rx and Ry, which may be identical or different, represent a hydrogen atom, a cyclic radical as defined above or below or an alkyl radical containing from 1 to 4 carbon atoms such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl radicals and especially amino, alkylamino and dialkylamino radicals, all these cyclic and alkyl radicals being optionally substituted.

The term "alkylamino radical" means, for example, linear or branched methylamino, ethylamino, propylamino or butylamino radicals. Alkyl radicals containing not more than 4 carbon atoms 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 not more than 4 carbon atoms, chosen from the list indicated above, 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 methanesulphonic 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, sulphuric 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, alkylmonosulphonic acids such as, for example, methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid or propanesulphonic acid, alkyldisulphonic acids such as, for example, methanedisulphonic acid or α,β-ethanedisulphonic acid, arylmonosulphonic acids such as benzenesulphonic acid, and aryldisulphonic acids.

It may be recalled that stereoisomerism may be defined in its broad sense as the isomerism of compounds having the same structural formulae but whose various groups are arranged differently in space, especially such as in 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, 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.

A subject of the present invention is thus the products of general formula (I) as defined above in which A represents a phenyl or heteroaryl radical or a monocyclic or bicyclic fused carbocyclic or heterocyclic 5- to 11-membered radical, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R3,
with R3 and the other substituents of the said products of formula (I) being chosen from the values defined for R3 and for the said substituents,
the said products of formula (I) being in any possible racemic, enantiomeric or diastereoisomeric isomer form,

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

In the said products of formula (I):

A more particularly represents a phenyl, a 5 to 6-membered heteroaryl or a condensed heterocyclic ring system selected from the list:
1,2,3,4-tetrahydro-quinolin, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin, indolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-benzothiazole, tetrahydroquinoline or tetrahydroisoquinoline,
all these radicals being optionally substituted with one or more radicals chosen from the values of R3;

A even more particularly represents a phenyl or 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin, indolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl or 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from alkyl, alkoxy, cycloalkyl, alkylamino and dialkylamino radicals, each alkyl radical being optionally substituted with one or more fluorine atom; and -OCF3, SCF3 and SO2CF3 radicals

A most particularly represents a phenyl or indolinyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from alkyl, alkoxy, SCF3, SO2CF3 and -OCF3 radicals;
the other substituents of the said products of formula (I) being chosen from all the values defined for the said substituents,

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

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

X represents a single bond or the following divalent radicals: -N(R6)-, -O-, -C(O)-, -S(O)n-, -N(R6)-C(O)-, -N(R6)-C(O)-N(R6')-, -N(R6)-SO2-, -C(O)-N(R6)- and -SO2 NR6;

with R6 and R6', which may be identical or different, and the other substituents of the said products of formula (I) being chosen from all the values defined for R6 and R6' and for the said substituents,

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 the said products of formula (I):

X more particularly represents a single bond or the following divalent radicals: -N(R6)-, -O-, -C(O)- -S(O)n-, -N(R6)-C(O)- and -N(R6)-SO2-;

X most particularly represents a single bond or the following divalent radicals: -N(R6)-, -O-, -C(O)-, and -NH-C(O)-;

with R6 and the other substituents of the said products of formula (I) being chosen from all the values defined for R6 and the said substituents,

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).

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

L1 represents an alkylene radical containing 1 to 4 carbon atoms and optionally substituted with one or several substituents chosen from the values of R7, with R7 and the other substituents of the said products of

formula (I) being chosen from all the values defined for R7 and for the substituents,

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 the said products of formula (I):

L1 more particularly represents an alkylene radical containing 1 to 4 carbon atoms and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms (F), and OH and alkoxy radicals;

L1 represents even more particularly particularly an alkylene radical containing 1 to 4 carbon atoms optionally substituted with a hydroxyl radical;

L1 most particularly represents an alkylene radical containing 1 to 4 carbon atoms;

the other substituents of the said products of formula (I) among all the values defined for the said substituents,

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).

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

the radical NR1R2 is such that:

either R1 and R2, which may be identical or different, are such that:

R1 represents a hydrogen atom, an alkyl or cycloalkyl radical, these last two radicals being optionally

substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl in which each of the aromatic rings may be optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8;

and R2 represents a hydrogen atom, an alkyl or cycloalkyl radical, these last two radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

or R1 and R2 form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more other heteroatoms, which may be identical or different, chosen from O, N, NR12 and S and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

or NR1 with L1 or NR2 with L_1 together form a 4- to 8-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

with R7, R8, R12 and L1 and the other substituents of the said products of formula (I) being chosen from all the values defined for R7, R8, R12 and L1 and for the said substituents,
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 the said products of formula (I):
the radical NR1R2 is particularly defined as follows:

either R1 and R2, which may be identical or different, are such that:

R1 represents a hydrogen atom, an alkyl or cycloalkyl radical, these last two radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; aryl and heteroaryl, both optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8;

and R2 represents a hydrogen atom, an alkyl or cycloalkyl radical, these last two radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

or R1 and R2 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, N-alkyl and S and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

or NR1 with L1 or NR2 with L_1 together form a 4- to 8-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

the radical NR1R2 is more particularly defined as follows:

either R1 and R2, which may be identical or different, are such that:

R1 represents an alkyl or cycloalkyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms (F) and hydroxyl; alkoxy; cyano, free or esterified carboxyl, phenyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, alkylamino, dialkylamino, -NHCO-alkyl, -CO(NH-alkyl), CO(Ndialkyl) radicals and 5-, 6- or 7-membered saturated, partially saturated or unsaturated heterocyclyl radicals containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N, NH or N-alkyl and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl, NH2 and alkoxy radicals; or alternatively R1 represents a phenyl radical or a saturated, partially saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical, itself containing one or more hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl, and optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen atoms, alkyl, NH2 and alkoxy radicals;

and R2 represents a hydrogen atom, an alkyl or cycloalkyl radical optionally substituted with one or more halogen atoms;

or R1 and R2 form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more other hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, N, NH, N-alkyl and S and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different;

chosen from halogen atoms, alkyl, alkoxy, CF3 and free or esterified carboxyl radicals;

or NR1R2 and L_1 together form a 4- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms, alkyl and alkoxy and free or esterified carboxyl radicals;

the radical NR1R2 is even more particularly defined as follows:

either R1 and R2, which may be identical or different, are such that:

R1 represents an alkyl radical optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen atoms and hydroxyl, alkoxy, cyano, free or esterified carboxyl, phenyl and 3- to 7-membered cycloalkyl radicals, and saturated, partially saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical, itself containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N, NH and N-alkyl and optionally substituted with one or more alkyl radicals, and

or alternatively R1 represents a 3- to 7-membered cycloalkyl radical, a phenyl radical or a saturated, partially saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical, itself containing one or more hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl, and optionally substituted with one or more alkyl radicals

and R2 represents a hydrogen atom or an alkyl radical optionally substituted with one or more halogen atoms;

or R1 and R2 form, with the nitrogen atom to which they are attached, a saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical optionally containing one or more

other hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl, this radical formed by R1 and R2 with N being itself optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from alkyl, CF3 and free or esterified carboxyl radicals,

or NR1 with L1 or NR2 and L1 together form a saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocycle containing at least one nitrogen atom and optionally containing one or more other hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl, this radical formed by NR1R2 with L1d itself being optionally substituted with one or more radicals chosen from alkyl and free or esterified carboxyl radicals,

with R7, R8 and L1 and the other substituents of the said products of the formula (I) being chosen from all the values defined for R7, R8 and L1 and for the said substituents,
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).

One subject of the present invention is thus the products of general formula (I) as defined below, in which

R3 represents a hydrogen atom, a halogen atom; an alkyl, cycloalkyl, alkoxy or alkylenedioxy radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; -NR13R14; -C(O)R13; -S(O)$_n$R13; -C(O)NR15R16; -S(O)$_n$NR15R16; aryl and heteroaryl, these last two radicals optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen

from the values of R8;

with R7, R8, R13, R14, R15 and R16 and the other substituents of the said products of formula (I) being chosen from all the values defined for R7, R8, R13, R14, R15 and R16 and for the said substituents,

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 the said products of formula (I):

R3 more particularly represents a hydrogen atom; alkyl, alkoxy and cycloalkyl radicals optionally substituted with one or more halogen atoms; OCF3 and $S(O)_n$-alkyl radicals, the alkyl residue containing 1 to 4 carbon atoms and being optionally substituted with one or more halogen atoms; alkylamino, optionally substituted with one or more halogen atoms; dialkylamino, in which the two alkyl residues may optionally form with the nitrogen atom to which they are attached a 4- to 10-membered heterocyclic radical optionally containing one or more other hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, N, N-alkyl and S and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms (F) and alkyl and alkoxy radicals;

R3 particularly represents one or more substituents of the ring A, which may be identical or different, chosen from alkyl, alkoxy, cycloalkyl, alkylamino and dialkylamino, each optionally substituted with one or more halogen atoms and in which alkyl and alcoxy contain up to 4 carbon atoms; OCF3; SCF3; and SO2CF3;

R3 especially represents one or more substituents of the ring A, which may be identical or different, chosen from a hydrogen atom and alkyl, OCH3, SCF3 and -OCF3 radicals; the ring A and the other substituents of the said products of formula (I) being chosen from all the values defined for the ring A and for the said substituents,

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 thus the products of general formula (I) as defined above, in which
R4 represents a hydrogen atom, a halogen atom (F), an alkyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; it being understood that two substituents R4 may form, with the carbon atom(s) to which they are attached, a 3- to 7-membered ring optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and N-alkyl;

with R7 and the other substituents of the said products of formula (I) being chosen from all the values defined for R7 and for the said substituents,
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 the said products of formula (I):

R4 more particularly represents a hydrogen atom, a halogen atom and an alkyl or cycloalkyl radical

optionally substituted with one or more halogen atoms; it being understood that two substituents R4 may form, with the carbon atom to which they are attached, a 3- to 5-membered carbo or heterocyclic spirocyclic ring;
R4 even more particularly represents hydrogen, alkyl or spiro cycloalkyl;

the other substituents of the said products of formula (I) being chosen from all the values defined for the said substituents,
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 the said products of formula (I), R4 may especially represent hydrogen and alkyl, it being understood that two substituents R4 borne by the same carbon, 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;

more particularly, R4 represents hydrogen and CH3, it being understood that two substituents R4, borne by the same carbon, can form, together with the carbon atom to which they are attached, a cycloalkyl radical containing from 3 to 6 carbon atoms or an azetidinyl, pyrrolidinyl or piperidyl radical.

When two substituents R4 borne by the same carbon form, together with the carbon atom to which they are attached, a cyclic radical, the ring formed is especially a cycloalkyl radical containing from 3 to 6 carbon atoms, and more particularly a cyclopropyl radical;
the other substituents of the said products of formula (I) being chosen from all the values defined for the said substituents,

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).

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

L2 is chosen from a single bond and an alkylene, cycloalkylene, -O- or -NR17- radical,

the other substituents of the said products of formula (I) being chosen from all the values defined for the said substituents,

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 the said products of formula (I):

L2 especially represents cycloalkylene, -O- and -NR17-; L2 more particularly represents a single bond and methylene;

L2 even more particularly represents -CH2,
the other substituents of the said products of formula (I) being chosen from all the values defined for the said substituents,
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 thus the products

of general formula (I) as defined above in which

Y represents an N-heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S and N and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R5;
with R5 and the other substituents of the said products of formula (I) being chosen from all the values defined for R5 and for the said substituents,
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 the said products of formula (I):

Y especially represents a monocyclic or bicyclic heteroaryl radical chosen from pyridyl, pyrimidinyl, pyridazine, pyrazine, azaindolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinazolinyl, thiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridyl, furazanyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, indazolyl, 3H-imidazo-(4,5b)-pyridine, 1H-pyrazolo-(3,4b)-pyridine, 1H-pyrazolo-(3,4d)-pyrimidine, piperidyl, thienyl, indolyl, pyrrolyl, purinyl, benzoxazinyl, benzimidazolyl, these radicals being optionally substituted with one or more radicals chosen from the values of R5;

Y particularly represents a heteroaryl radical chosen from pyridyl, pyrimidinyl, azaindolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinazolinyl, thiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, pyrazolyl and isoxazolyl, these radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R5;

Y more particularly represents a heteroaryl radical chosen from pyridyl, pyrimidinyl, quinolyl, isoquinolyl; azaindolyl, quinazolinyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furazanyl and isoxazolyl radicals, these radicals being optionally substituted with one or more radicals chosen from the values of R5;

Y even more particularly represents a heteroaryl radical chosen from pyrid-4-yl, pyrid-3-yl, pyrimidin-4-yl, quinolin-4-yl, quinolin-3-yl, isoquinolin-5-yl, azaindol-4-yl and quinazolin-4-yl, these radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R5;

Y most particularly represents a heteroaryl radical chosen from pyrid-4-yl, pyrimidin-4-yl, quinolin-4-yl, isoquinolin-5-yl, azaindol-4-yl and quinazolin-4-yl, these radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R5;

Y more specifically represents 4-pyridyl and 4-quinolyl radicals, optionally substituted with one or more radicals chosen from the values of R5 defined in any one of the claims;

---

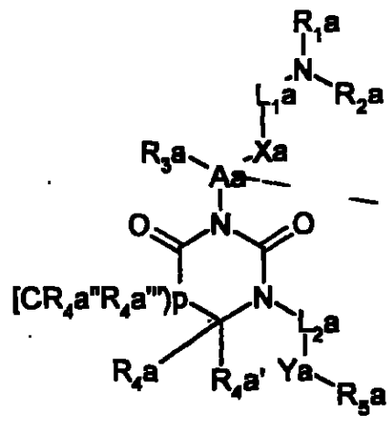
with R5 and the other substituents of the said products of formula (I) being chosen from all the values defined for R5 and for the said substituents,
the said products of formula (I) being in all the possible racemic, enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms, and also the addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (I).

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

R5 more particularly represents a hydrogen atom, a halogen atom or an alkyl, cycloalkyl, -NHR20, -NHCOR20, -NHCONR19R20 or -NH-S(O)2-R20 radical;

R5 even more particularly represents a hydrogen atom, a halogen atom; an alkyl, cycloalkyl, NH2, -NH-cycloalkyl, -NHCO-alkyl, -NHCO-cycloalkyl, -NHCONH-alkyl or -NHCON(dialkyl) radical, the alkyl and cycloalkyl residues being optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms (F) and alkoxy, morpholinyl, piperidyl, piperazinyl, N-methylpiperazinyl and COOH radicals; NH-aryl, NH-heteroaryl, -NHCO-aryl and -NHCO-heteroaryl in which the aromatic residues are optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen atoms and alkyl, alkoxy and COOH radicals;
with the two alkyl groups of -NHCON(dialkyl) can be linked together to form a ring that optionally can contain oner or more O, N, S and optionally can be substituted by F or alkyl;
with R19, R20 and the other substituents of the said products of formula (I) being as above defined,
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 thus, particularly, the products of formula (I) as defined above corresponding to formula (Ia):



(Ia)

in which:

p represents the integers 0, 1 and 2,

Aa represents phenyl, heteroaryl and a monocyclic or bicyclic fused carbocyclic or heterocyclic 5- to 11-membered radical, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R3a;

Xa represents a single bond or the following divalent radicals: -N(R6a)-; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6a)-C(O)-; -N(R6a)-C(O)-N(R6'a)-; -N(R6a)-SO2-; -C(O)-N(R6a)-; -SO2-NR6a-;

L1a represents an alkylene radical containing 1 to 4 carbon atoms and optionally substituted with one or more substituents chosen from the values of R7a;

the radical NR1aR2a is such that:

either R1a and R2a, which may be identical or different, are such that:

R1a represents a hydrogen atom; alkyl and cycloalkyl, these last two radicals being optionally substituted with

one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a; aryl, heteroaryl, arylalkyl and heteroarylalkyl in which each of the aromatic rings may be optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8a;

and R2a represents a hydrogen atom, alkyl and cycloalkyl, these last two radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a ;

or R1a and R2a 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, NR12a and S and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

or NR1a with L1a or NR2a with L1a together form a 4- to 8-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

R3a represents a hydrogen atom, a halogen atom; an alkyl, cycloalkyl, alkoxy or alkylenedioxy radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a; -NR13aR14a; -C(O)R13a; -S(O)$_n$R13a; -C(O)NR15aR16a; -S(O)$_n$NR15aR16a; aryl and heteroaryl, these last two radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8a;

R4a, R4a', R4a'' and R4a''', which may be identical or different, are chosen from the values defined below for R4a;

R4a represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a; it being understood that two substituents from among R4a, R4a' and R4a'' may form, with the carbon atom(s) to which they are attached, a 3- to 7-membered ring optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and N-alkyl;

L2a is chosen from a single bond; alkylene; cycloalkylene; -O- and -NR17a-;

Ya represents an N-heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S and N and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R5a;

R5a represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl or cycloalkyl radical, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a; aryl, arylalkyl, heteroaryl and heteroarylalkyl, in which the aromatic rings are optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8a; -OR18a; -NR19aR20a; -NR19aCOR20a; -NR19aCONR19'aR20a; -NR19a-S(O)2-R20a; -NR19a-S(O)2-NR19a'R20a; -COR18a; COOR21a; -CONR22aR23a ; -S(O)nR18a ; -SO2NR22aR23a ; cyano;

R6a is such that:

either R6a represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

or R6a with NR1aR2a together form a 5- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

or R6a with L1a together form a 5- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

R6a', which may be identical to or different from R6a, is chosen from the values of R6a,

R7a represents a halogen atom; an alkyl; hydroxyl (OH); alkoxy; cycloalkoxy; cyano radical; -CF3; -N24aR25a; -NR26aCOR27a; -NR26aCONR26a'R27a; -NR26a-S(O)2-R27a; -NR26a-S(O)2-NR26a'R27a; -COOR26a; -COR26a; -CO(NR24aR25a); S(O)nR26a; -S(O)2NR24aR25a; a 4- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from OH and NH2 radicals, halogen atoms, and alkyl, alkoxy or ~~oxo~~ radicals; aryl optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals; heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and NH2, alkyl and alkoxy radicals; phenoxy, optionally

substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals;

R8a, which may be identical to or different from R7a, represents the same values as R7a and also represents halogen atoms, -OCF3, alkylenedioxy and difluoromethylenedioxy radicals;

R12a represents a hydrogen atom or an alkyl, cycloalkyl, alkylCO or alkylSO_2 radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkoxy radicals;

R13a represents an alkyl or cycloalkyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a; a phenyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms, alkyl and alkoxy radicals; a 5- or 6-membered heteroaryl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms, alkyl and alkoxy radicals;

R14a represents an alkyl or cycloalkyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a; C(O)R28a;

R13a and R14a may optionally form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen

from O, S, N and Nalkyl and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

R15a and R16a, which may be identical to or different from each other and also identical to or different from R13a, are chosen from the same values as R13a and may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12A and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

R17a represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical;

R18a, which may be identical to or different from R6, represents the same values as R6;

R19a represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical;

R20a represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a; aryl and heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8a;

R19a and R20a, which may be identical to or different from each other, may also form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may

be identical or different, chosen from O, S, N and NR12a and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

R21a, which may be identical to or different from R13a, is chosen from the values of R13a and also represents a hydrogen atom;

R22a and R23a, which may be identical to or different from each other and identical to or different from R6a, are chosen from the values of R6a and may also form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12a and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

R24a and R25a, which may be identical or different, represent an alkyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms, and OH and alkoxy radicals, or alternatively R24a and R25a may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N , N-alkyl and N-C(O)alkyl, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms (F) and OH, alkyl, alkoxy or oxo radicals;

R26a represents a hydrogen atom or an alkyl radical optionally substituted with one or more substituents,

which may be identical or different, chosen from halogen atoms (F) and OH and alkoxy radicals;

R27a, which may be identical to or different from R26a, is chosen from the values of R26a;

R26a and R27a, may also optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N, N-alkyl and N-C(O)alkyl, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH, alkyl, alkoxy or oxo radicals;

R28a, which may be identical to or different from R26a, is chosen from the values of R26a;

R29a, which may be identical to or different from R26a, is chosen from the values of R26a;

R30a, which may be identical to or different from R26a, is chosen from the values of R26a;

n represents the integers 0, 1 and 2;

p represents the integers 0, 1 and 2;

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

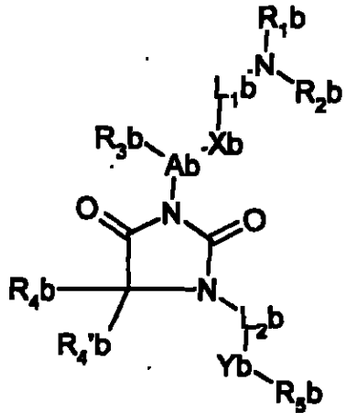
A subject of the invention is especially the products of formula (I) as defined above such that p represents the

integer 0, the other substituents of the said products of formula (I) each having any one of the values defined in the present invention.

A subject of the invention is especially the products of 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 in the present invention.

A subject of the invention is especially the products of formula (I) as defined above such that p represents the 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, more particularly, the products of formula (I) or (Ia) as defined above corresponding to formula (Ib):



(Ib)

Ab represents phenyl, heteroaryl or a carbocyclic or heterocyclic 7- to 11-membered cyclic radical, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R3b;

Xb represents a single bond or the following divalent

radicals: -N(R6b)-; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6b)-C(O)- and -N(R6b)-SO2-;

L1b represents an alkylene radical containing 1 to 4 carbon atoms and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH and alkoxy radicals;

the radical NR1bR2b is such that:

either R1b and R2b, which may be identical or different, are such that:

R1b represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical; these last two radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7b; aryl and heteroaryl, both optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8b;

and R2b represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical, these last two radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7b;

or R1b and R2b 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, N-alkyl and S and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7b;

or NR1b with L1b or NR2b with L1b together form a 4- to 8-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7b;

R3b represents a hydrogen atom, an alkyl, alkoxy (-OCH3) or cycloalkyl radical, optionally substituted with one or more fluorine atoms; OCF3 and $S(O)_n$-alkyl radicals, the alkyl residue containing 1 to 4 carbon atoms and being optionally substituted with one or more F; alkylamino, optionally substituted with one or more F; dialkylamino, in which the two alkyl residues may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocyclic radical optionally containing one or more other hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, N, N-alkyl and S and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from F and alkyl and alkoxy radicals;

R4b and R4'b, which may be identical or different, represent a hydrogen atom, a halogen atom F and an alkyl or cycloalkyl radical, optionally substituted with one or more F; it being understood that two substituents R4b may form, with the carbon atom to which they are attached, a 3- to 5-membered spirocyclic ring;

L2b is chosen from a single bond and methylene;

Yb represents a monocyclic or bicyclic heteroaryl radical chosen from pyridyl, pyrimidinyl, pyridazine, pyrazine, azaindolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinazolinyl, thiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridyl, furazanyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, indazolyl, 3H-imidazo-(4,5b)-pyridine, 1H-pyrazolo-(3,4b)-pyridine, 1H-pyrazolo-

(3,4d)-pyrimidine, piperidyl, thienyl, indolyl, pyrrolyl, purinyl, benzoxazinyl, benzimidazolyl, these radicals being optionally substituted with one or more radicals chosen from the values of R5b;

R5b represents a hydrogen atom; a halogen atom; alkyl; cycloalkyl; -NHR20b; -NHCOR20b; -NHCONR19bR20b; -NH-S(O)2-R20b;

R6b represents a hydrogen atom or an alkyl radical containing from 1 to 4 carbon atoms;

R6b and NR1bR2b may optionally together form a 5- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from the values of R7b;

R7b represents a halogen atom ; hydroxyl; cyano; COOH; -CF3; alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino, -NHCO-alkyl, -CO(NH-alkyl) and CO(Ndialkyl) in which the alkyl residues are optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms, OH and methoxy; an aryl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals; a 4- to 7-membered heterocycle; heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and NH2, alkyl and alkoxy radicals;

R8b, which may be identical to or different from R7b, is chosen from the values of R7b and in addition represents

halogen atoms and -OCF3, alkylenedioxy and difluoromethylenedioxy radicals;

R19b represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical;

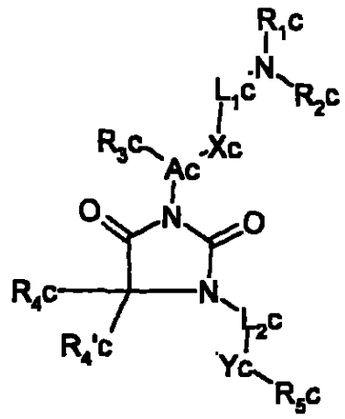
R20b represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7b; aryl and heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8b;

R19b and R20b, which may be identical to or different from each other, may also form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and Nalkyl and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7b;

n represents the integers 0, 1 and 2;

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).

A subject of the present invention is, even more particularly, the products of formula (I), (Ia) or (Ib) as defined above, corresponding to formula (Ic):



(Ic)

in which

A represents a phenyl, a 5 to 6-membered heteroaryl or a condensed heterocyclic ring system selected from the list: 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin, indolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-benzothiazole, tetrahydroquinoline or tetrahydroisoquinoline;

all these radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from alkyl, alkoxy, cycloalkyl, alkylamino and dialkylamino radicals, each alkyl radical being optionally substituted with one or more F ; -OCF3, SCF3 and SO2CF3 radicals;

Xc represents a single bond or the following divalent radicals: -N(R6c)-; -O-; -C(O)-; and -N(R6c)-C(O)-;

L1c represents an alkylene radical containing 1 to 4 carbon atoms, optionally substituted with a hydroxyl radical;

either R1c and R2c, which may be identical or different, are such that:
R1c represents an alkyl or cycloalkyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be

identical or different, chosen from halogen atoms; hydroxyl; alkoxy; cyano, free or esterified carboxyl, phenyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, alkylamino, dialkylamino, -NHCO-alkyl, -CO(NH-alkyl), CO(Ndialkyl) and saturated, partially saturated or unsaturated 5-, 6- or 7-membered heteroaryl radicals containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N, NH and N-alkyl and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl, NH2 and alkoxy radicals; or alternatively R1c represents a phenyl radical or a saturated, partially saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical, itself containing one or more hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl, and optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen atoms and alkyl, NH2 and alkoxy radicals;

and R2c represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical optionally substituted with one or more halogen atoms;

or R1c and R2c form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more other hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, N, NH, N-alkyl and S and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl, alkoxy, CF3 and free or esterified carboxyl radicals;

or NR1c with L1c or NR2c with L1C together form a 4- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or

more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms, and alkyl, alkoxy and free or esterified carboxyl radicals;

L2c is chosen from a single bond and methylene;

R4c and R4'c, which may be identical or different, represent a hydrogen atom, an alkyl or cycloalkyl radical optionally substituted with one or more halogen atoms; it being understood that two substituents R4c may form, with the carbon atom to which they are attached, a 3-membered to 5-membered spirocyclic ring ;

Yc represents a heteroaryl radical chosen from pyrid-4-yl, pyrimidin-4-yl, quinolin-4-yl, isoquinolin-5-yl; azaindol-4-yl and quinazolin-4-yl, these radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R5c;

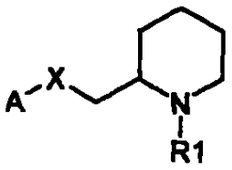
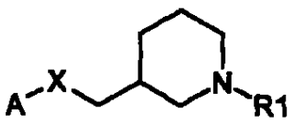
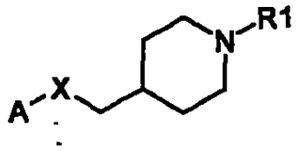
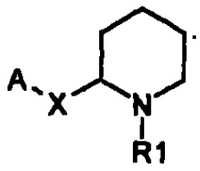
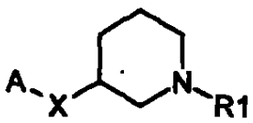
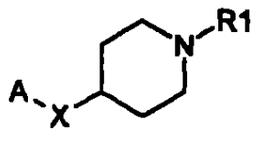
R5c represents a hydrogen atom, a halogen atom; an alkyl, cycloalkyl, NH2, -NH-cycloalkyl, -NHCO-alkyl, -NHCO-cycloalkyl, -NHCONH-alkyl or -NHCON(dialkyl) radical, the alkyl and cycloalkyl residues being optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms (F) and alkoxy, morpholinyl, piperidyl, piperazinyl, N-methyl-piperazinyl and COOH radicals; NH-aryl, NH-heteroaryl, -NHCO-aryl and -NHCO-heteroaryl in which the aromatic residues are optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen atoms and alkyl, alkoxy and COOH radicals;

R6c represents a hydrogen atom or an alkyl radical containing from 1 to 4 carbon atoms;

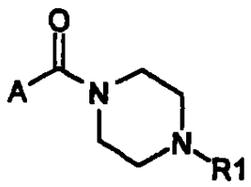
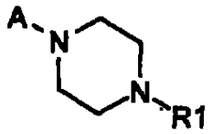
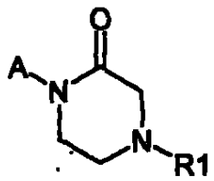
R6c and NR1cR2c may optionally together form a 5- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms (F) and alkyl and alkoxy radicals,

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).

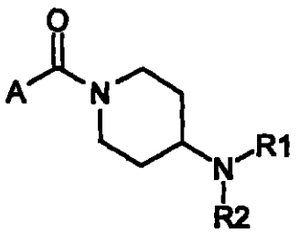
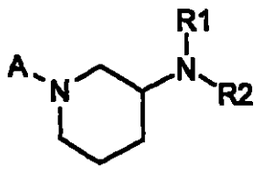
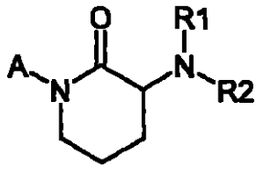
As illustrations of radicals according to the present invention, without, however, limiting the present invention, examples may be given of NR1 forming a ring with L1 or NR2 forming a ring with L1, as follows:

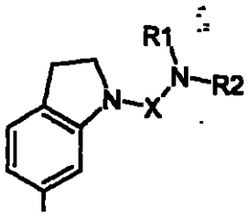
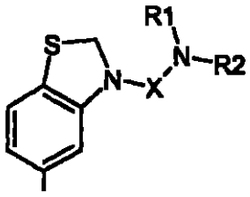
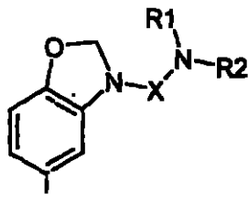
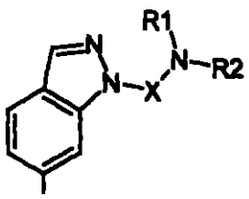
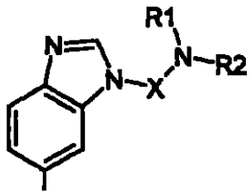
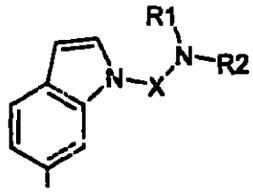
The examples that follow give, without limiting the scope of the present invention, an illustration of radicals that R2 may form with R6.

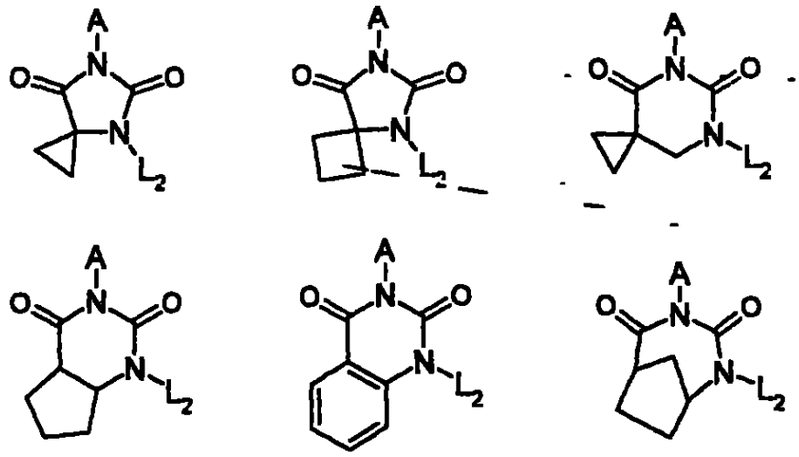
The examples that follow give, without limiting the scope of the present invention, an illustration of radicals that R6 can form with L1.

The examples that follow give, without limiting the scope of the present invention, an illustration of radicals that A can represent as a fused heterocyclic radical.

The examples that follow give, without limiting the scope of the present invention, an illustration of 3- to 10-membered cyclic radicals that two substituents R4 can form, together with the carbon atom(s) to which they are attached:



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

A represents a phenyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, or indolyl radical optionally substituted with one or more radicals chosen from the values of R3,

X represents a single bond, -NH-alk-, alkylene, -O-, -Nalk-CO-, -NH-CO, -NH-CO-alk-, -NH-CO-NH-, -CO-NH-, -SO2,-NR6d or -CO-,

L1 represents a single bond, an alkylene radical containing 1 to 5 carbon atoms optionally substituted with a hydroxyl radical, an cycloalkylalkyl radical, a phenyl radical,

R1 and R2, which may be identical or different, are such that:

either R1 represents a hydrogen atom, an alkyl radical optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen atoms and hydroxyl, alkoxy, NH2, NH(alk), N(alk)2, cyano, free or esterified carboxyl, phenyl and 3- to 7-membered cycloalkyl radicals and a saturated, partially saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical, itself optionally substituted with

one or more alkyl radicals and containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N, NH and N-alkyl,

or R1 represents a 3- to 7-membered cycloalkyl radical, a phenyl radical or a saturated, partially saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical, itself optionally substituted with one or more alkyl radicals and containing one or more hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl,

and R2 represents a hydrogen atom or an alkyl radical,

or R1 and R2 form, with the nitrogen atom to which they are attached, a saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical optionally containing one or more other hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl, this radical formed by R1 and R2 with N being itself optionally substituted with one or more radicals chosen from alkyl, halogen, NH2, NH(alk), N(alk)2, CF3 and free or esterified carboxyl radicals,

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

or NR1R2 forms with L1 a saturated or unsaturated 4- to 10-membered heterocycle containing at least one nitrogen atom and optionally containing one or more other hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl, this radical formed by NR1R2 with L1 being itself optionally substituted with one or more radicals chosen from alkyl, cycloalkyl and free or esterified carboxyl radicals,

R3 represents one or more substituents of the ring A, which may be identical or different, chosen from a hydrogen atom and an alkyl or alkoxy radical containing

up to 4 carbon atoms, optionally substituted with one or more F; alkyl-S(O)n optionally substituted by F; OCF3;SO2CF2; or SCF3; with n representing 0 or 2;

R4 and R4', which may be identical or different, are chosen from a hydrogen atom and an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms,

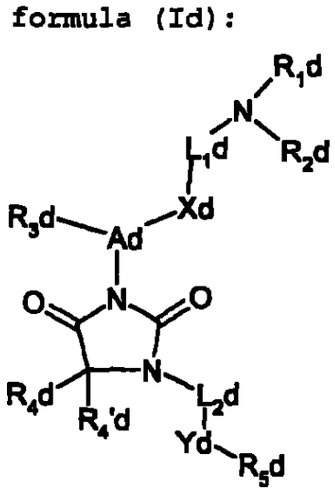
R6 represents a hydrogen atom, an acyl radical optionally substituted with one or more F or an alkyl radical containing from 1 to 4 carbon atoms,

L2 represents an alkylene radical,

Y2 represents a quinolyl, pyridyl or pyrimidinyl radical, optionally substituted by NH2;

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, most particularly, the products of formula (I) as defined above corresponding to formula (Id):



(Id)

I

in which:

Ad represents a phenyl or indolyl radical optionally substituted with one or more radicals chosen from the values of R3d,

Xd represents -O-, -NH-CO, -NR6 or -CO-,

L1d represents an alkylene radical containing 1 to 3 carbon atoms optionally substituted with a hydroxyl radical,

R1d and R2d, which may be identical or different, are such that:

either R1d represents an alkyl radical optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen atoms and hydroxyl, alkoxy, cyano, free or esterified carboxyl, phenyl and 3- to 7-membered cycloalkyl radicals and a saturated, partially saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical, itself optionally substituted with one or more alkyl radicals and containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N, NH and N-alkyl,

or R1d represents a 3- to 7-membered cycloalkyl radical, a phenyl radical or a saturated, partially saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical, itself optionally substituted with one or more alkyl radicals and containing one or more hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl,

and R2d represents a hydrogen atom or an alkyl radical,

or R1d and R2d form, with the nitrogen atom to which they are attached, a saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical optionally containing one or more other hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl, this radical formed by R1a and R2d with N being itself optionally substituted with one or more radicals chosen from alkyl, CF3 and free or esterified carboxyl radicals, all the above alkyl and alkoxy radicals being linear or branched and containing up to 6 carbon atoms,

or NR1dR2d forms with L1d a saturated or unsaturated 4- to 8-membered heterocycle containing at least one nitrogen atom and optionally containing one or more other hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl, this radical formed by NR1dR2d with L1d being itself optionally substituted with one or more radicals chosen from alkyl and free or esterified carboxyl radicals,

R3d represents one or more substituents of the ring Ad, which may be identical or different, chosen from a hydrogen atom and an alkyl or alkoxy radical containing up to 4 carbon atoms, optionally substituted with one or more F; OCF3; SO2CF3; or SCF3;

R4d and R4'd, which may be identical or different, are chosen from a hydrogen atom and an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms,

L2d represents an alkylene radical,

Y2d represents a quinolyl, pyridyl or pyrimidinyl radical,

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).

In the products of formula (Id), R1d and R2d are especially such that:

either R1d and R2d, which may be identical or different, are such that:

R1d represents an alkyl radical (1 to 6C) optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen atoms and hydroxyl; alkoxy; cyano; free and esterified carboxyl; phenyl; cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, isoxazolyl, furyl, pyrazinyl, morpholinyl, pyridyl and isothiazolyl radicals, optionally substituted with one or more alkyl radicals,

or R2a represents a cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, hexahydropyran, pyrrolidinyl, piperidyl or pyridyl radical optionally substituted with one or more alkyl radicals,

and R2d represents a hydrogen atom or an alkyl radical

or R1d and R2d form, with the nitrogen atom to which they are attached, a morpholinyl, piperidyl, piperazinyl or pyrrolidinyl radical, optionally substituted with one or more radicals chosen from alkyl, CF3 and free or esterified carboxyl radicals,

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

or NR1dR2d forms with L1d a piperidyl radical optionally substituted with one or more radicals chosen from alkyl and free or esterified carboxyl radicals.

A subject of the present invention is especially the products of formula (I), (Ia), (Ib), (Ic) or (Id) as defined above in which, when A represents a phenyl radical, then X represents -O-, -NR6 or -NH-CO, the other substituents of the said products of formula (I), (Ia), (Ib), (Ic) or (Id) being chosen from all the values defined for the said substituents,

the said products of formula (I), (Ia), (Ib), (Ic) or (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 (I), (Ia), (Ib), (Ic) or (Id).

A subject of the present invention is also especially the products of formula (I), (Ia), (Ib), (Ic) or (Id) as defined above in which, A represents an indolinyl radical, X represents -O-, -NR6, -CO- or -NR6-CO and the other substituents of the said products of formula (I), (Ia), (Ib), (Ic) or (Id) being chosen from all the values defined for the said substituents,

the said products of formula (I), (Ia), (Ib), (Ic) or (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 (I), (Ia), (Ib), (Ic) or (Id).

A subject of the present invention is, more specifically,

the products of formula (I) as defined above, the names of which are given hereinbelow:

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(dimethyl-morpholin-4-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-thiomorpholin-4-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-pyrrolidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-piperidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-hydroxy-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-methoxy-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Dimethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-(Cyanomethyl-amino)-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1- yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-tert-Butylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1- yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(1,2,2-trimethyl-propylamino)-acetamide trifluoroacetate

- ({[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenylcarbamoyl]-methyl}-amino)-acetic acid methyl ester; compound with trifluoro-acetic acid

- 2-(2,2-Difluoro-ethylamino)-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl- imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide; compound with trifluoro-acetic acid

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[1,4]oxazepan-4-yl-acetamide

- 1-{[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenylcarbamoyl]-methyl}-pyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester

- 2-Azetidin-1-yl-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-fluoro-ethylamino)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetamide

- ({[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenylcarbamoyl]-methyl}-amino)-acetic acid trifluoroacetate

- 2-Cyclohexylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopropylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-morpholin-4-yl-propionamide trifluoroacetate

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-(dimethyl-morpholin-4-yl)-propionamide trifluoroacetate

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-piperidin-1-yl-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-thiomorpholin-4-yl-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-pyrrolidin-1-yl-propionamide trifluoroacetate

- 3-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-propionamide; compound with trifluoro-acetic acid

- 3-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-piperidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Dimethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-tert-Butylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 1-Methyl-piperidine-4-carboxylic acid [5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl- imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-amide, trifluoro-acetate

- 3-[3-(2-Cyclopentylamino-ethoxy)-4-methoxy-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl- imidazolidine-2,4-dione

- 3-(3-{2-[(Furan-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-4-methoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4- ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{3-[2-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethylamino)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin- 4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

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

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

- 3-{4-Methoxy-3-[2-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-[4-Methoxy-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl- imidazolidine-2,4-dione

- 3-(4-Methoxy-3-{2-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{4-Methoxy-3-[2-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{4-Methoxy-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{3-[2-Hydroxy-3-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-propoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{3-[2-Hydroxy-3-(pyridin-4-ylamino)-propoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{3-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-propoxy]-4-methoxy-phenyl}-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).

A subject of the present invention is thus, particularly, the products of formula (I) as defined in any one of the claims, the names of which are given hereinbelow:

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(dimethyl-morpholin-4-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-thiomorpholin-4-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-pyrrolidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-piperidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-hydroxy-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-methoxy-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Dimethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-(Cyanomethyl-amino)-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1- yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-tert-Butylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-(1,2,2-trimethyl-propylamino)-acetamide trifluoroacetate

- (([5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenylcarbamoyl]-methyl)-amino)-acetic acid methyl ester; compound with trifluoro-acetic acid

- 2-(2,2-Difluoro-ethylamino)-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide; compound with trifluoro-acetic acid

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-[1,4]oxazepan-4-yl-acetamide

- 1-{[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenylcarbamoyl]-methyl}-pyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester

- 2-Azetidin-1-yl-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-fluoro-ethylamino)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetamide

- ({[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenylcarbamoyl]-methyl}-amino)-acetic acid trifluoroacetate

- 2-Cyclohexylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopropylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-morpholin-4-yl-propionamide trifluoroacetate

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-(dimethyl-morpholin-4-yl)-propionamide trifluoroacetate

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-3-piperidin-1-yl-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-3-thiomorpholin-4-yl-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-3-pyrrolidin-1-yl-propionamide trifluoroacetate

- 3-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-3-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-propionamide; compound with trifluoro-acetic acid

- 3-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-piperidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Dimethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-tert-Butylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 1-Methyl-piperidine-4-carboxylic acid [5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl- imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-amide, trifluoro-acetate

- 3-[3-(2-Cyclopentylamino-ethoxy)-4-methoxy-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl- imidazolidine-2,4-dione

- 3-(3-{2-[(Furan-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-4-methoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4- ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{3-[2-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethylamino)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

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

- 3-[3,3-Dimethyl-1-(2-thiomorpholin-4-yl-acetyl)-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 addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (I).

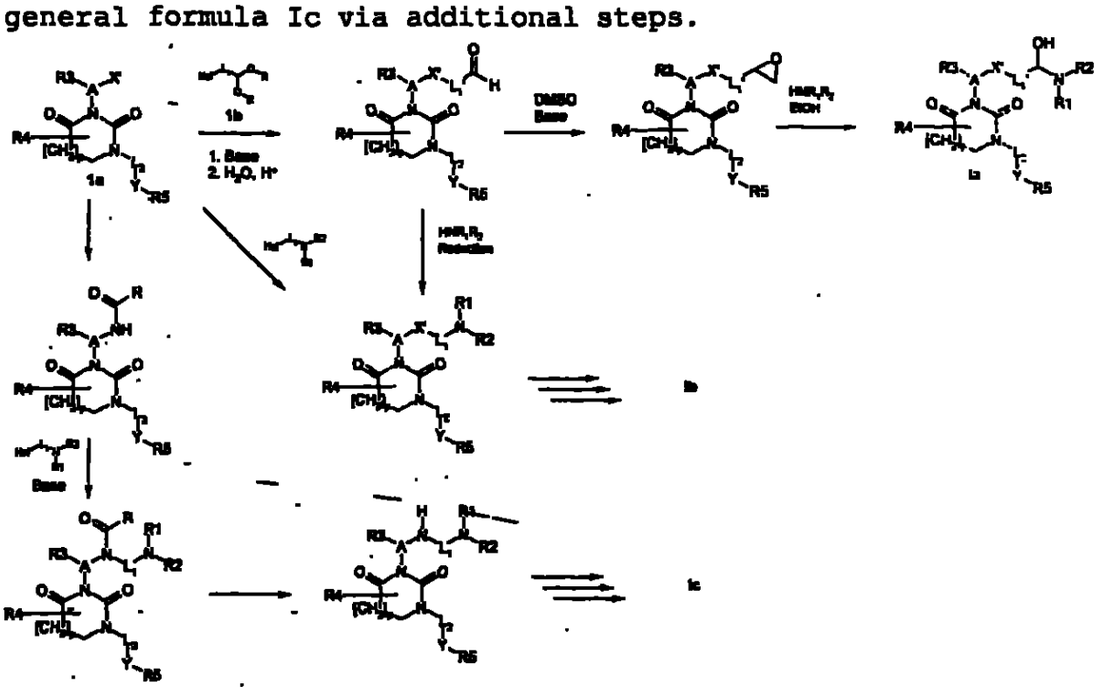
The compounds of general formulae Ia, Ib and Ic in which X' denotes NR6, O or S are in accordance with the reaction sequences described in Scheme 1.

To this end, an intermediate of general formula 1a, in which the variables have the abovementioned meanings and in which X' denotes NH2, OH or SH, is reacted with a difunctional alkylating agent of general formula 1b, for instance a haloalkanal acetal. The reaction is performed in bulk or in an inert organic solvent, optionally in the presence of a base. A preferred alkylating agent is bromoacetaldehyde diethyl acetal.

From the aldehyde obtained by hydrolysis of the acetal, compounds according to the invention of general formula Ib are then obtained by reductive amination. The compounds in which the bonding group L1 is substituted with a hydroxyl (Ia) are prepared by converting the

aldehyde to the corresponding epoxide and subsequent decyclization with amines.

One variant for access to I describes the direct alkylation of compounds of general formula Ia with an aminoalkyl halide of general formula Hal-L_1-N(R1R2). In the case where X' represents OH and SH, this reaction is preferably performed in an organic solvent such as ethyl acetate, DMF, NMP or acetone, in the presence of a base such as potassium tert-butoxide, potassium carbonate or caesium carbonate. In the case where X' denotes NH2, the process preferably proceeds first with acylation and the intermediate amide is used for the alkylation. Preferred acyl radicals are acetyl and trifluoroacetyl. Removal of the acyl group once the alkylation has been performed then gives rise to compounds according to the invention, which may be optionally converted into compounds of general formula Ic via additional steps.



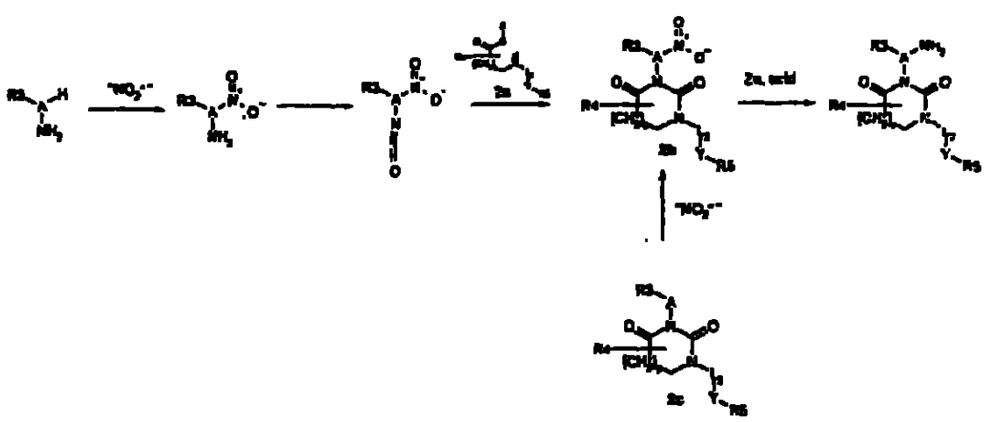
Scheme 1

The starting substances of general formula Ia (X' = NH2) required for this sequence may be prepared in accordance with the process summarized in Scheme 2. A suitably

substituted nitroaniline, which may be obtained, for example, by nitration of the corresponding aniline, is, in the present case, converted into the corresponding isocyanate or into a derivative of similar reactivity, in an inert solvent under the action of phosgene, diphosgene, triphosgene or carbonyldiimidazole, in the presence or absence of an auxiliary base, and reacted with a compound of general formula 2a to give rise to the heterocyclic compounds of general formula 2b. 2a are preferably obtained by reductive amination of the corresponding amino acid derivative with an aldehyde of general formula R5-Y-L_2'-CHO.

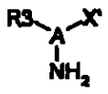
As a variant, the intermediates of general formula 1a (X'= NH2) may also be prepared by direct nitration of compounds of general formula 2c.

The subsequent reduction of the nitro compound 2b is performed by catalytic hydrogenation in the presence of a heterogeneous or homogeneous transition metal catalyst, preferably a heterogeneous transition metal catalyst. As a variant, to this end, the reduction may also be performed with a non-precious metal in the presence of an acid. Preferred reagents for this reaction are zinc and dilute hydrochloric acid, particularly preferably zinc and glacial acetic acid.



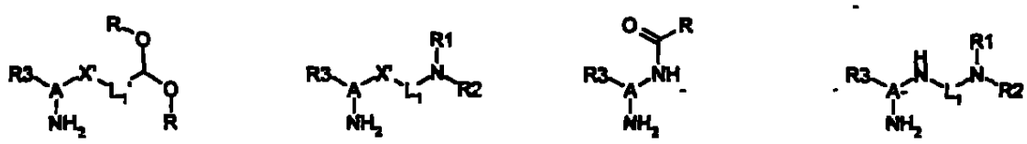
Scheme 2

Similarly, constituent components of general formula 1a (X' = NH2, OH, SH), are obtained when a correspondingly substituted synthon 3a, optionally protected on reactive groups, is converted into the corresponding isocyanate or into a derivative of similar reactivity, under the action of phosgene, diphosgene, triphosgene or carbonyldiimidazole, in the presence or absence of an auxiliary base, and condensed with an amino acid derivative of general formula 2b, in an inert solvent, for instance THF, toluene, dioxane or ethyl acetate, optionally in the presence of an auxiliary base, for instance triethylamine or potassium tert-butoxide. The reaction temperature is preferably between room temperature and the reflux point of the solvent, particularly preferably at the reflux point. As a variant, the cyclization may also be performed in aqueous-acidic solution at elevated temperature.



3a

One variant of the process for preparing the compounds of general formulae Ia, Ib and Ic, in which X' denotes NR6, O or S, consists in converting the constituent components of general formulae 3a-d into the corresponding isocyanate or into a derivative of similar reactivity, with phosgene, diphosgene, triphosgene or carbonyldiimidazole, in the presence or absence of an auxiliary base, and in then reacting them with an amino acid derivative of general formula 2a under the conditions mentioned for the preparation of 1a. The intermediates thus obtained are then converted into compounds of general formulae Ia-c in a manner similar to that for the reactions described in Scheme 1.



3b 3c 3d 3e

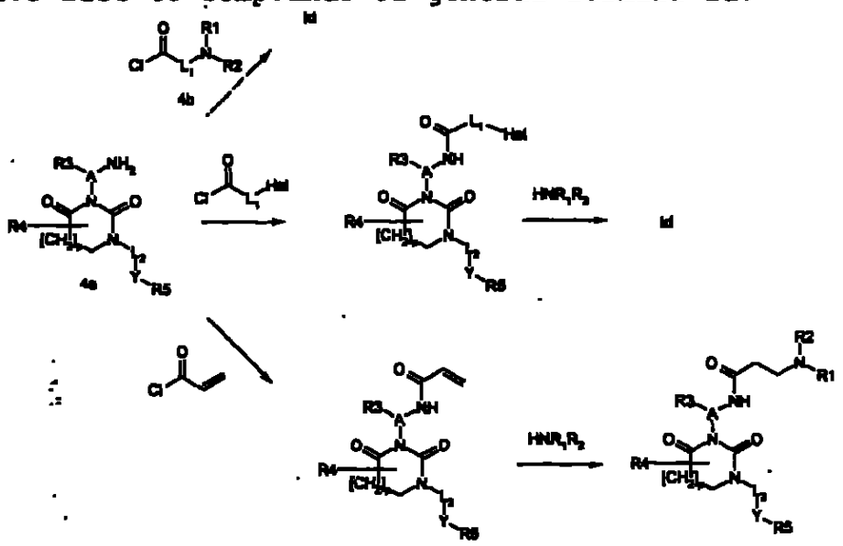
The arylamines 3a are in part described in the literature or may be obtained in accordance with conversions known to those skilled in the art from derivatives known in the literature. The starting substances 3b-e are obtained from 3a via synthetic routes that are in principle similar to the reaction sequences described in Scheme 1. For the conversion, the free amino group is, in the present case, protected with the usual protecting groups or masked in the form of a nitro function, and reduced at a subsequent stage.

The compounds according to the invention of general formula Id in which X' denotes -N(R6)-C(O)-, -N(R6)-C(O)-N(R6')-, -N(R6)-C(S)-N(R6')-, -N(R6)-C(O)O-, -N(R6)-SO2- or -N(R6)-SO2-N(R6') are obtained by reacting an intermediate of general formula 4a with a difunctional reagent, for instance, activated halocarboxylic acids, haloisocyanates, isothiocyanates or halosulphonyl chlorides (Scheme 3). Preferred reagents are chloroacetyl chloride, acryloyl chloride, 2-chloropropionyl chloride and chloromethanesulphonyl chloride, and also homologues thereof. The coupling is preferably performed in an inert solvent at low temperature. The use of a base is optional. Among the intermediates formed, the compounds of general formula Id are obtained by reaction with a suitably substituted amine. This reaction may be performed in an inert organic solvent or in bulk, optionally in the presence of an auxiliary base.

By using acryloyl chloride in the first step, aminopropionylamides according to the invention are

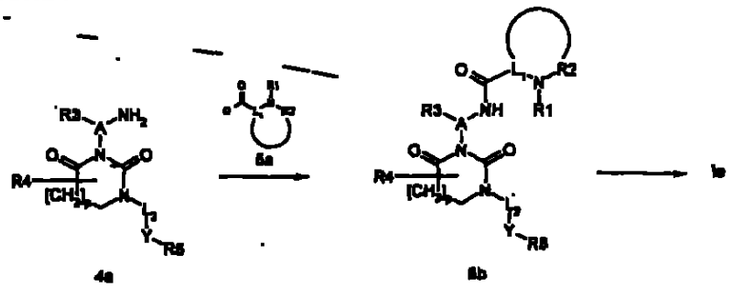
obtained after reaction with amines.

As a variant, 4a may also be reacted directly with amino-substituted difunctional reagents of general formula 4b to give rise to compounds of general formula Id.



Scheme 3

The compounds of general formula I in which X denotes -N(R6)-C(O)- and R2 and L1 form a nucleus are obtained by reacting compounds of general formula 4a with an activated amino acid derivative of general formula 5. The amino acid may be activated by conversion into the acid chloride or via amide coupling reactions that are sufficiently known to those skilled in the art. The products initially obtained, Ie, may be converted into other compounds Ie according to the invention via other conversions.

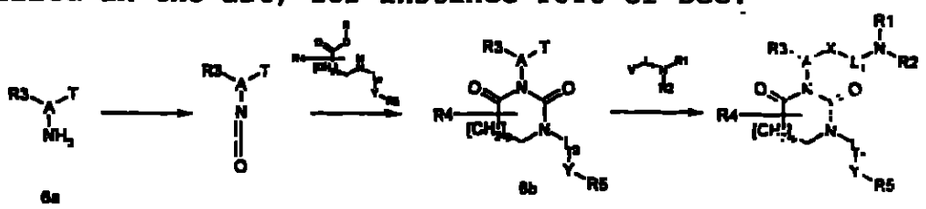


Scheme 4

Other cyclic derivatives in which X represents the

abovementioned meanings may be obtained in accordance with similar processes.

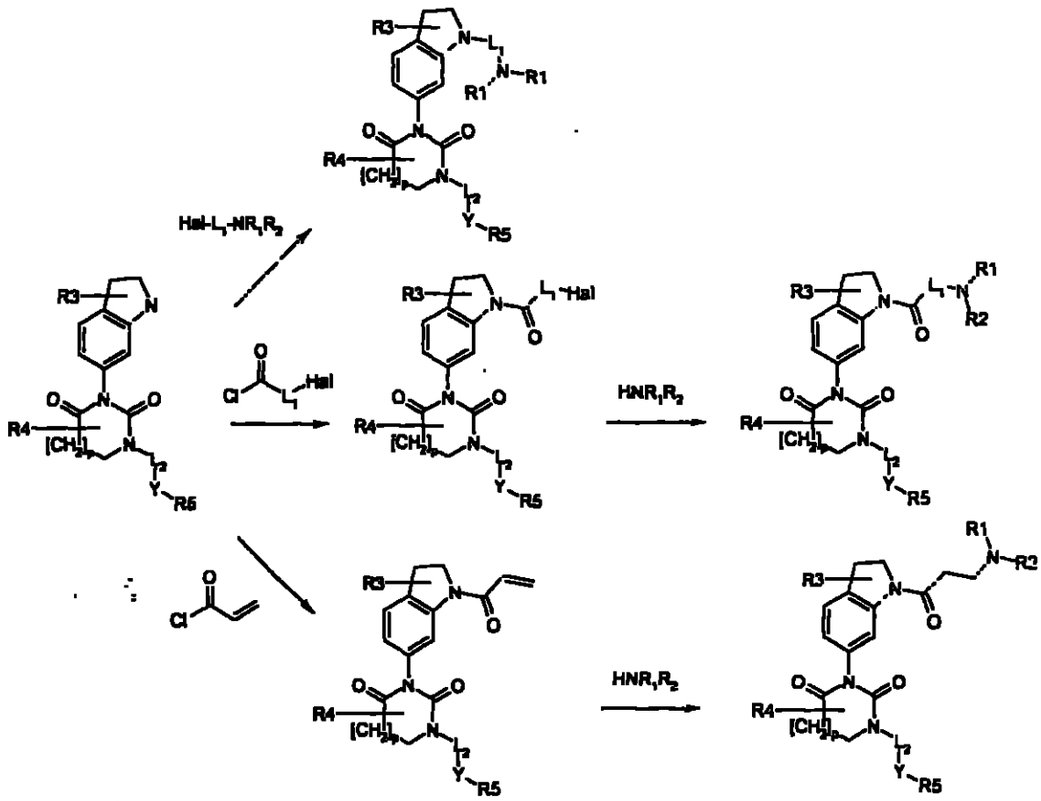
The compounds of general formula I, in which X' denotes -C(O)-N(R6)-, -SO2-NR6- or -C(O)O-, are obtained in accordance with Scheme 5. The intermediates 6b, in which -T denotes -COOH, -COO-Alkyl, -SO2OH, -SO2Cl or -SO2F, are, in the present case, prepared by a reaction sequence as has just been described in Scheme 2. The compounds 6a are commercially available or may be prepared from commercially available derivatives via conversions known to those skilled in the art. The condensation of 6b with a reagent of formula V-L_1-N(R1R2) when V represents NH2, NR6, hydrogen or hydroxyl. then gives the desired compounds. In the case where T denotes -COOH or -SO2OH, 6b is first activated by the action of agents such as, for example, thionyl chloride, oxalyl chloride or phosphorus pentachloride. As a variant, the activation may also be performed with coupling agents known to those skilled in the art, for instance TOTU or DCC:



Scheme 5

Scheme 6 illustrates, by way of example, the way in which compounds in which A denotes a system containing a fused homocyclic or heterocyclic nucleus may be prepared.

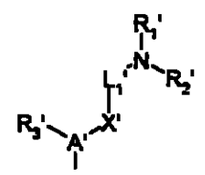
To this end, the system containing nucleus A is first linked to the central heterocycle in accordance with the reaction sequence described for compound 2b. Next, the compounds of general formula I are then obtained by alkylation, acylation, sulphonylation, carbamoylation or thiocarbamoylation and additional reactions of the derivatives thus obtained.



Scheme 6

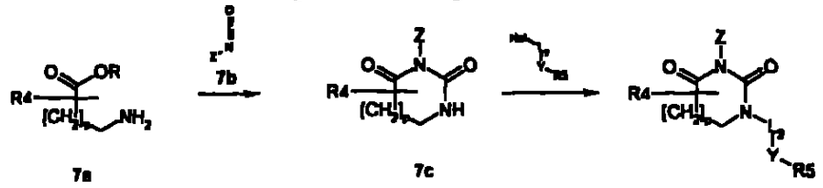
The derivatives of general formula R3-A-NH2 required for the reaction, may be obtained in accordance or by analogy with processes known in the literature. Thus, the indolines required for the illustrated example may be prepared as described in document US6114365.

The compounds of general formula I may moreover be obtained by reacting an amino acid derivative of general formula 7a with an isocyanate 7b or an analogue of similar reactivity, in which Z denotes a group A-, R3A- or R3A(X')- or denotes



(Scheme 7) The intermediates 7c formed are then converted into compounds of general formula I by

alkylation with a halide Hal-L_2-Y-R5 or another reagent of similar reactivity. The alkylation reactions are preferably performed in an organic solvent, for instance dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, ethyl acetate or acetone, in the presence of a base, for instance potassium carbonate, caesium carbonate, sodium hydride or potassium tert-butoxide. The bases dimethylformamide and caesium carbonate are preferably used.



Scheme 7

All the processes for preparing compounds of general formula 1 are distinguished by the fact that the relative sequence of the individual steps is modifiable and may be adapted to the respective needs, determined by the reactivity of the intermediates.

The invention also describes all the reactions on compounds of general formula I, which again lead to compounds of general formula I. Thus, compounds of general formula I in which X denotes -N(R6)-C(O)- and R6 denotes H may be converted by alkylation into compounds of general formula I, in which R6 denotes an alkyl or a cycloalkyl. The conversion of a radical YR5, which denotes a chloropyridine, into a radical YR5, which denotes aminopyridine, may serve as an additional example.

It may be noted that all the reactions for the synthesis of the compounds of formula (I) are well known per se to those skilled in the art and may be performed under standard conditions in accordance with or similar 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 or in R.C. Larock in: Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989. Depending on the individual circumstances, in order to avoid side reactions during the synthesis of a compound of formula (I), it may be necessary or advantageous to temporarily block functional groups by introducing protecting groups, and to deprotect them at a subsequent stage in the synthesis, or to introduce functional groups in the form of precursor groups which are converted into the desired functional groups in a subsequent reaction step. Such synthetic strategies and such protecting groups and precursor groups that are suitable in an individual case are known to those skilled in the art. Standard practices are described, for example, in T.W. Greene and P.G.M. Wuts: "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991. If so desired, the compounds of formula (I) may be purified via common purification procedures, for example by recrystallization or chromatography. The starting materials for the preparation of the compounds of formula (I) are commercially available or may be prepared in accordance with or analogously to literature procedures. The compounds obtained via the abovementioned synthetic methods constitute an additional subject of the present invention.

The products that are the subject of the present invention are endowed with advantageous pharmacological properties: it has been found that they especially have inhibitory properties on protein kinases.
Among these protein kinases, mention is especially made of IGF1R.

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

These properties thus make the 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.

One subject of the invention is thus, as medicinal products, the products of formula (I) as defined above, and also prodrugs thereof, 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).

A subject of the invention is thus the use, as medicinal products, of the products of formula (Ia), (Ib), (Ic) or (Id) as defined above, and also prodrugs thereof, the said products of formula (Ia), (Ib), (Ic) or (Id) being in all the possible racemic, enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms, and also the pharmaceutically acceptable addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (Ia), (Ib), (Ic) or (Id).

A subject of the invention is thus, most particularly, the use, as medicinal products, of the products of formula (I), the names of which are given hereinbelow:

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-(dimethyl-morpholin-4-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-thiomorpholin-4-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-pyrrolidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-piperidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-hydroxy-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-methoxy-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Dimethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-(Cyanomethyl-amino)-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1- yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-tert-Butylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1- yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(1,2,2-trimethyl-propylamino)-acetamide trifluoroacetate

- ({[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenylcarbamoyl]-methyl}-amino)-acetic acid methyl ester; compound with trifluoro-acetic acid

- 2-(2,2-Difluoro-ethylamino)-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl- imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide; compound with trifluoro-acetic acid

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[1,4]oxazepan-4-yl-acetamide

- 1-{[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenylcarbamoyl]-methyl}-pyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester

- 2-Azetidin-1-yl-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-fluoro-ethylamino)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetamide

- ({[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenylcarbamoyl]-methyl}-amino)-acetic acid trifluoroacetate

- 2-Cyclohexylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopropylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-morpholin-4-yl-propionamide trifluoroacetate

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-(dimethyl-morpholin-4-yl)-propionamide trifluoroacetate

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-piperidin-1-yl-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-thiomorpholin-4-yl-propionamide trifluoroacetate

62

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-pyrrolidin-1-yl-propionamide trifluoroacetate

- 3-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-propionamide; compound with trifluoro-acetic acid

- 3-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-piperidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Dimethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-tert-Butylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 1-Methyl-piperidine-4-carboxylic acid [5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl- imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-amide, trifluoro-acetate

- 3-[3-(2-Cyclopentylamino-ethoxy)-4-methoxy-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl- imidazolidine-2,4-dione

- 3-(3-{2-[(Furan-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-4-methoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4- ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{3-[2-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethylamino)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin- 4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

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

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

- 3-{4-Methoxy-3-[2-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-[4-Methoxy-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl- imidazolidine-2,4-dione

- 3-(4-Methoxy-3-{2-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{4-Methoxy-3-[2-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{4-Methoxy-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{3-[2-Hydroxy-3-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-propoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{3-[2-Hydroxy-3-(pyridin-4-ylamino)-propoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{3-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-propoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

and also the prodrugs thereof, the said products of formula (I) being in all the possible racemic, enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms, and also the pharmaceutically acceptable 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 thus, most particularly, the use, as medicinal products, of the products of formula (I), the names of which are given hereinbelow:

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(dimethyl-morpholin-4-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-thiomorpholin-4-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-pyrrolidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-piperidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-hydroxy-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-methoxy-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Dimethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-(Cyanomethyl-amino)-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1- yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-tert-Butylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-(1,2,2-trimethyl-propylamino)-acetamide trifluoroacetate

- ({[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenylcarbamoyl]-methyl}-amino)-acetic acid methyl ester; compound with trifluoro-acetic acid

- 2-(2,2-Difluoro-ethylamino)-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide; compound with trifluoro-acetic acid

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[1,4]oxazepan-4-yl-acetamide

- 1-{[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenylcarbamoyl]-methyl}-pyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester

- 2-Azetidin-1-yl-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-fluoro-ethylamino)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetamide

- ({[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenylcarbamoyl]-methyl}-amino)-acetic acid trifluoroacetate

- 2-Cyclohexylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopropylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-morpholin-4-yl-propionamide trifluoroacetate

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-3-(dimethyl-morpholin-4-yl)-propionamide trifluoroacetate

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-3-piperidin-1-yl-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-3-thiomorpholin-4-yl-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-3-pyrrolidin-1-yl-propionamide trifluoroacetate

- 3-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-3-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-propionamide; compound with trifluoro-acetic acid

- 3-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-piperidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Dimethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-tert-Butylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 1-Methyl-piperidine-4-carboxylic acid [5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl- imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-amide, trifluoro-acetate

- 3-[3-(2-Cyclopentylamino-ethoxy)-4-methoxy-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl- imidazolidine-2,4-dione

- 3-(3-{2-[(Furan-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-4-methoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4- . .ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{3-[2-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethylamino)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin- 4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

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

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

and also the prodrugs thereof, the said products of formula (I) being in all the possible racemic, enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms, and also the 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 thus pharmaceutical compositions, characterized in that they contain, as active principle, at least one of the medicinal products of formula (I) as defined above.

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 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 the said products of 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 acceptable salts of the 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 the said products of formula (I) in which the protein kinase is chosen from the following group:

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

More particularly such protein kinase is chosen from the following group:

IGF1, cdc7, Aurora1-2, 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 pharmaceutically acceptable salts of the 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 the 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 the said products of formula (I) in which 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 the said products of formula (I) in which 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 the said 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 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 the said 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, 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.

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

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

The present invention thus relates especially to the pharmaceutical compositions as defined above, characterized in that they are used as medicinal

products, in particular for cancer chemotherapy.

The present invention thus relates especially to the pharmaceutical compositions as defined above containing, in addition to the active principles, other chemotherapy medicinal products for combating cancer.

Such therapeutic agents may be commonly used antitumour agents.

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

The products of formula (I) according to the present invention may thus also be advantageously used in combination with antiproliferative agents: as examples of such antiproliferative agents, but without, however, being limited to this list, mention may be made of aromatase inhibitors, antioestrogens, the topoisomerase I inhibitors, the topoisomerase II inhibitors, microtubule-active agents, alkylating agents, histone deacetylase inhibitors, farnesyl transferase inhibitors, COX-2 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 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, 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, the said products of formula (I) being in any possible racemic, enantiomeric or diastereoisomeric isomer form, and also the addition salts of the 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 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 AKT inhibitors.

The present invention relates more particularly to the products of formula (Ia), (Ib), (Ic) and in particular (Id) as defined above as IGF1R inhibitors.

The experimental section hereinbelow more particularly gives an illustration of the above synthetic schemes.

The examples whose preparation follows illustrate the present invention without, however, limiting it.

Example 1a : 3-nitro-4-(trifluormethoxy)-aniline

20 g (112.9 mmol) 4-(trifluormethoxy)-aniline were dissolved in to 50ml conc. sulfuric acid and treated at -5°C with a mixture of 24 ml conc. sulfuric acid and 6 ml nitric acid. After stiiring the mixture at 0 °C for 3h, the reaction mixture was poured on 1L ice water and made alkaline with 200ml conc. aqueous ammonium hydroxide. The resulting solution was extracted with ethyl acetate, the combined organic phases were dried and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromoatography (Silica gel, methylene chloride :

methanol = 98: 2) and subsequent recrystallization from methylenchoride/heptane. Yield: 14.8 g.
MS(ES+): m/e = 223
LC/MS Retention time [min] = 1.84

Example 1b : 5,5-Dimethyl-3-(3-nitro-4-trifluormethoxy-phenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

29g (146.5mmol) diphosgene in 300 ml 1,2-dichlorethane were treated at -20°C with a solution of 13 g (58.6 mmol) 3-nitro-4-(trifluormethoxy)-aniline in 20 ml 1,2-dichlorethane. The mixture was allowed to come to room temperature and then was heated to 50 °C for 3h. After standing over night, the solvent was evaporated and the residual oil was taken up in 250ml THF. 13g (58.6mmol) 2-methyl-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-propionic acid methyl ester in 250 ml THF were added and the mixture was heated to 40 °C for 1h. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography (Silica gel, methylene chloride : methanol = 95: 5). Yield: 19.7 g.
MS(ES+): m/e = 425
LC/MS Retention time [min] = 1.61

Example 1c : 3-(3-amino-4-trifluormethoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

8.8 g (20.7 mmol) 5,5-dimethyl-3-(3-nitro-4-trifluormethoxy-phenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione were dissolved in 200ml semi-conc. hydrochloric acid. 30g zinc dust were added in portions and the resulting mixture was refluxed for 1h, cooled to RT, diluted with 100 ml water and extracted with ethyl acetate. The aqueous phase was made alkaline

with saturated sodium hydroxide solution and extracted with methylene chloride. Separating zinc salts were removed by filtration over cellite. Evaporation of the combined organic phases and flash chromoatography of the residue (Silica gel, methylene chloride : methanol = 95: 5)gave 4.7g of the desired product.

MS(ES+): m/e = 395

LC/MS Retention time [min] = 1.27

Example 1d : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-chloro-acetamide

500mg (1.27mmol) 3-(3-amino-4-trifluormethoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione and 172 mg (1.33 mmol) Hünig's base were dissolved in 20 ml 1,2-dichloroethane. The mixture was cooled to -20 °C and treated with a solution of 143 mg (1.27 mmol) chloroacetylchlorid in 15 ml 1,2-dichloroethane. After stirring 1h at 0°C, 5 ml ethanolic hydrochlric acid were added and the mixture evaporated to dryness. The raw material, containing huening's base hydrochloride was used without further purification.

MS(ES+): m/e = 472

LC/MS Retention time [min] =

Example 1e : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamide

50mg N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-chloro-acetamide (raw material, as described above) owere dissolved in 2 ml morpholine and heated for 1h to 50 °C. Subsequently, the mixture was poured on ice and extracted

with ethylacetate. The combined organic phases were evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromoatography (Silica gel, methylene chloride : methanol = 1. 98: 2 2. 95:5) Yield: 20 mg

MS(ES+): m/e = 522

LC/MS Retention time [min] = 0.97

Example 2 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(dimethyl-morpholin-4-yl)-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 1e using 2ml cis-2,6-dimethylmorpholine. The raw material was purified by preparative HPLC. (C18 reversed phase column, elution with a water (0.1% trifluoracetic acid) /acetonitrile gradient) Yield: 25mg

MS(ES+): m/e = 550

LC/MS Retention time [min] = 1.04

Example 3 : 2-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 2 using 2ml cyclopentylamine Yield: 18mg

MS(ES+): m/e = 520

LC/MS Retention time [min] = 1.11

Example 4 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 2 using 2ml 2,2,2-trifluoroethylamine in 1ml N-methylpyrrolidone

Yield: 10 mg

MS(ES+): m/e = 534

LC/MS Retention time [min] = 1.57

Example 5 : 2-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 2 using 2ml diethylamine Yield: 12 mg

MS(ES+): m/e = 508

LC/MS Retention time [min] = 1.05

Example 6 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-thiomorpholin-4-yl-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 2 using 100mg (0.21mmol) N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-chloro-acetamide (raw material, as described above) and 2ml thiomorpholine Yield: 26 mg

MS(ES+): m/e = 538

LC/MS Retention time [min] = 0.94

Example 7 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-pyrrolidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 6 using 2ml pyrrolidine. Yield: 24 mg

MS(ES+): m/e = 506

LC/MS Retention time [min] = 1.05

Example 8 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 2 using 2ml N-methylpiperazine. Yield: 16 mg
MS(ES+): m/e = 535
LC/MS Retention time [min] = 1.01

Example 9 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-piperidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 2 using 2ml piperidine. Yield: 20 mg
MS(ES+): m/e = 520
LC/MS Retention time [min] = 0.92

Example 10 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 6 using 2 ml 2-(aminomethyl)-pyridine. Yield: 35mg
MS(ES+): m/e = 543
LC/MS Retention time [min] = 1.18

Example 11 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 6 using 2 ml 3-(aminomethyl)-pyridine. Yield: 32mg
MS(ES+): m/e = 543
LC/MS Retention time [min] = 0.87

Example 12 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 6 using 2 ml 4-(aminomethyl)-pyridine. Yield: 35mg

MS(ES+): m/e = 543

LC/MS Retention time [min] = 0.97

Example 13 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-hydroxy-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 6 using 2 ml ethanolamine. Yield: 36mg

MS(ES+): m/e = 496

LC/MS Retention time [min] = 0.82

Example 14 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-methoxy-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 6 using 2 ml 2-methoxyethylamine. Yield: 33mg

MS(ES+): m/e = 510

LC/MS Retention time [min] = 1.14

Example 15 : 2-Dimethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 6 using 2 ml of 2M solution of dimethylamine DMF. Yield: 12mg

MS(ES+): m/e = 480

LC/MS Retention time [min] = 0.85

Example 16 : 2-(Cyanomethyl-amino)-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1- yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 6 using 2 ml aminoacetonitril. Yield: 18mg

MS(ES+): m/e = 491

LC/MS Retention time [min] = 1.20

Example 17 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-acetamide

The title compound was prepared as described for example 2 using 150mg (0.21mmol) N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-chloro-acetamide (raw material, as described above) and 1ml 4-methylpiperidine. Yield: 30mg

MS(ES+): m/e = 534

LC/MS Retention time [min] = 1.07

Example 18 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 17 using 1ml N-methylhomopiperazine. Yield: 60 mg

MS(ES+): m/e = 549

LC/MS Retention time [min] = 0.87

Example 19 : 2-tert-Butylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1- yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 17 using 1ml tert.-butylamine. Yield: 52 mg

MS(ES+): m/e = 508

LC/MS Retention time [min] = 0.92

Example 20 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluorometh xy- phenyl]-2-(1,2,2-trimethyl-propylamino)-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 17 using 1ml 2-amino-3,3-dimethylbutane. Yield: 60 mg
MS(ES+): m/e = 536
LC/MS Retention time [min] = 1.13

Example 21 : ({[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenylcarbamoyl]-methyl}-amino)-acetic acid methyl ester; compound with trifluoro-acetic acid

The title compound was prepared as described for example 17 using glycinmethylester hydrochloride and Hünig's base in DMF.
MS(ES+): m/e = 524
LC/MS Retention time [min] = 0.92

Example 22 : 2-(2,2-Difluoro-ethylamino)-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl- imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide; compound with trifluoro-acetic acid

The title compound was prepared as described for example 17 using 1ml 2,2-difluorethylamine. Yield: 50 mg
MS(ES+): m/e = 516
LC/MS Retention time [min] = 1.03

Example 23 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-acetamide

The title compound was prepared as described for example 1e using 100mg N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-chloro-acetamide (raw material, as described above) and 15 mg 4,4-dimethylpiperidine. Yield: 2.5 mg
MS(ES+): m/e = 548

LC/MS Retention time [min] = 1.09

Example 24 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-acetamide

The title compound was prepared as described for example 1e using 1ml 4-(trifluormethyl)piperidine

MS(ES+): m/e = 588

LC/MS Retention time [min] = 1.30

Example 25 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[1,4]oxazepan-4-yl-acetamide

The title compound was prepared as described for example 1e using 1ml homomorpholine hydrochlorid and Hünig's base. Yield: 10 mg

MS(ES+): m/e = 536

LC/MS Retention time [min] = 0.91

Example 26 : 1-{[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenylcarbamoyl]-methyl}-pyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester

The title compound was prepared as described for example 1e using 1 ml methyl-3-pyrrolidinecarboxylate in 1ml. Yield: 22 mg.

MS(ES+): m/e = 564

LC/MS Retention time [min] = 1.11

Example 27 : 2-Azetidin-1-yl-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide

The title compound was prepared as described for example 6 using 1ml azetidine in 1ml DMF. Yield: 85 mg.

MS(ES+): m/e = 492

LC/MS Retention time [min] = 0.88

Example 28 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-fluoro-ethylamino)-acetamide

The title compound was prepared as described for example 1e using 2-fluoroethylamine hydrochlorid and Hünig's base. Yield: 10 mg

MS(ES+): m/e = 498

LC/MS Retention time [min] = 0.93

Example 29 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetamide

The title compound was prepared as described for example 1e using 1 ml N-(2-methoxyethyl)-methylamine. Yield: 10 mg

MS(ES+): m/e = 524

LC/MS Retention time [min] = 0.91

Example 30 : ({[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenylcarbamoyl]-methyl}-amino)-acetic acid trifluoroacetate

100 mg (0.16 mmol) ({[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenylcarbamoyl]-methyl}-amino)-acetic acid methyl ester trifluoro acetate were dissolved in 5ml dioxane/water (9/1) and treated with 9.3 mg (0.39 mmol) lithium hydroxide. After stirring for 1H at 50 °C, the solvent was evaporated and the residue was purified by preparative HPLC. (C18 reversed phase column, elution

with a water (0.1% trifluoracetic acid) /acetonitrile gradient) Yield: 10 mg.
MS(ES+): m/e = 510
LC/MS Retention time [min] = 0.93

Example 31 : 2-Cyclohexylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 2 using 200mg (0.43 mmol) N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-chloro-acetamide and 1ml cyclohexylamine. Yield: 90 mg.
MS(ES+): m/e = 534
LC/MS Retention time [min] = 1.09

Example 32 : 2-Cyclopropylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 2 using 250mg (0.53 mmol) N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-chloro-acetamide, 1ml cyclopropylamin and 1 ml DMF. Yield: 85mg
MS(ES+): m/e = 492
LC/MS Retention time [min] = 0.89

Example 33a : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-acrylamide

1000mg (2.54 mmol) 3-(3-amino-4-trifluormethoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione were dissolved in 25 ml 1,2-dichloroethane. The mixture

was cooled to -20 °C and treated with a solution of 272 mg (3.00 mmol) acrylic acid chloride in 5 ml 1,2-dichloroethane. The mixture was allowed to reach RT, and then evapoarted to dryness. The raw material was used without further purification.
MS(ES+): m/e =

Example 33b : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-morpholin-4-yl-propionamide trifluoroacetate

50mg N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-acrylamide (raw material, as described above) were dissolved in 1 ml morpholine stirred at RT for 1h. Subsequently, the mixture was poured on ice and extracted with ethylacetate. The combined organic phases were evaporated to dryness and the residue was purified by by preparative HPLC. (C18 reversedd phase column, elution with a water (0.1% trifluoracetic acid) /acetonitrile gradient) Yield: 13.5mg
MS(ES+): m/e = 536
LC/MS Retention time [min] = 0.93

Example 34 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-(dimethyl-morpholin-4-yl)-propionamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 33b using 1ml 2,6-dimethylmorpholine. Yield: 57mg
MS(ES+): m/e = 564
LC/MS Retention time [min] = 1.05

Example 35 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 33b using 200mg N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-acrylamide (raw material, as described above) and 1ml N-methylpiperazine. Yield: 85mg

MS(ES+): m/e = 549

LC/MS Retention time [min] = 0.82

Example 36 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-piperidin-1-yl-propionamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 35 using 1ml piperidine. Yield: 118mg

MS(ES+): m/e = 534

LC/MS Retention time [min] = 0.99

Example 37 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-thiomorpholin-4-yl-propionamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 35 using 1ml thiomorpholine. Yield: 105mg

MS(ES+): m/e = 552

LC/MS Retention time [min] = 1.02

Example 38 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-pyrrolidin-1-yl-propionamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 35 using 1ml pyrrolidine. Yield: 100mg

MS(ES+): m/e = 520

LC/MS Retention time [min] = 0.98

Example 39 : 3-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-propionamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 35 using 1ml cyclopentylamine. Yield: 65mg

MS(ES+): m/e = 534

LC/MS Retention time [min] = 1.08

Example 40 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-propionamide; compound with trifluoro-acetic acid

The title compound was prepared as described for example 35 using 1ml trifluorethylamine. Yield: 49mg

MS(ES+): m/e = 548

LC/MS Retention time [min] = 1.02

Example 41 : 3-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-propionamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 35 using 1ml diethylamine. Yield: 75mg

MS(ES+): m/e = 522

LC/MS Retention time [min] = 1.00

Example 42a : 4-isopropyl-3-nitroaniline

25 g (185 mmol) 4-isopropyl-aniline were dissolved in to 260 ml conc. sulfuric acid and treated at -5 °C with 17.9 g nitric acid (65%). After stirring the mixture at 0 °C for 0.5h, the reaction mixture was poured on ice water and the precipitating product collected via filtration

and dried. The resulting 23.8 g product were essentially pure and were used for the subsequent step without further purification.

MS(ES+): m/e = 181

LC/MS Retention time [min] = 1.96

Example 42b : 5,5-Dimethyl-3-(3-nitro-4-isopropylphenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

6.04 g (30 mmol) diphosgene in 50 ml 1,2-dichlorethane were treated at -20°C with a solution of 2 g (11.1 mmol) 3-nitro-4-isopropyl-aniline in 20 ml 1,2-dichlorethane. The mixture was allowed to come to room temperature and then was heated to 50 °C for 5h. After standing over night, the solvent was evaporated and the residual oil was taken up in 40ml THF. 3.93 g (18.7 mmol) 2-methyl-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-propionic acid methyl ester in 30 ml THF were added and the mixture was refluxed for 6h. The solvent was evaporated and the residue taken up in ethylacetate and washed with water. THe organic phase was dried, the solvent evaporated and the residue was purified by preparative HPLC. (C18 reversed phase column, elution with a water (0.1% trifluoracetic acid) /acetonitrile gradient) Yield: 2.7 g.

MS(ES+): m/e = 441

LC/MS Retention time [min] = 1.67

Example 42c : 3-(3-amino-4-isopropyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

2.64 g (6.90 mmol) 5,5-dimethyl-3-(3-nitro-4-isopropyl-phenyl)-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione were dissolved in 50 ml acetic acid. 7.22 g zinc dust were added in portions while temperature was kept below 45 °C. The mixture was stirred for 1h at RT, then diluted with

100 ml water, made alkaline with 6N sodium hydroxide solution and extracted with methylene chloride. Separating zinc salts were removed by filtration over cellite. Evaporation of the combined organic phases yielded 1.53 g product that were used without further purification.

MS(ES+): m/e = 353

LC/MS Retention time [min] = 0.91

Example 42d : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-chloro-acetamide

1.37 mg (3.89 mmol) 3-(3-amino-4-isopropyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione and 528 mg (4.08 mmol) Hünig's base were dissolved in 50 ml 1,2-dichloroethane. The mixture was cooled to -20 °C and treated with a solution of 439 mg (3.89 mmol) chloroacetylchlorid in 20 ml 1,2-dichloroethane. After stirring 1h at 0°C, 25 ml ethanolic hydrochloric acid were added and the mixture evaporated to dryness. The raw material, containing huening's base hydrochloride was used without further purification.

Example 42e : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 2 using 150 mg N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-chloro-acetamide (raw material as described above) and 1ml of the appropriate amine. The raw material was purified by preparative HPLC. (C18 reversed phase column, elution

with a water (0.1% trifluoracetic acid) /acetonitrile gradient) Yield: 70mg
MS(ES+): m/e = 480
LC/MS Retention time [min] = 0.95

Example 43 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-piperidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 2 using 150 mg N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-chloro-acetamide (raw material as described above) (raw amterial as described above) and 1ml of the appropriate amine. The raw material was purified by preparative HPLC. (C18 reversed phase column, elution with a water (0.1% trifluoracetic acid) /acetonitrile gradient) Yield: 80mg
MS(ES+): m/e = 478
LC/MS Retention time [min] = 0.96

Example 44 : N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 2 using 150 mg N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-chloro-acetamide (raw material as described above) and 1ml of the appropriate amine. The raw material was purified by preparative HPLC. (C18 reversed phase column, elution with a water (0.1% trifluoracetic acid) /acetonitrile gradient) Yield: 30mg
MS(ES+): m/e = 491
LC/MS Retention time [min] = 0.94

Example 45 : 2-Dimethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 2 using 150 mg N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-chloro-acetamide (raw material as described above) and 1ml of a 2m solution of dimethylamine in DMF. The raw material was purified by preparative HPLC. (C18 reversed phase column, elution with a water (0.1% trifluoracetic acid) /acetonitrile gradient) Yield: 25mg

MS(ES+): m/e = 438

LC/MS Retention time [min] = 0.98

Example 46 : 2-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 2 using 150 mg N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-chloro-acetamide (raw material as described above) and 1ml of the appropriate amine. The raw material was purified by preparative HPLC. (C18 reversed phase column, elution with a water (0.1% trifluoracetic acid) /acetonitrile gradient) Yield: 65mg

MS(ES+): m/e = 466

LC/MS Retention time [min] = 1.00

Example 47 : 2-tert-Butylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 2 using 150 mg N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-

ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-chloro-acetamide (raw material as described above) and 1ml of the appropriate amine. The raw material was purified by preparative HPLC. (C18 reversed phase column, elution with a water (0.1% trifluoracetic acid) /acetonitrile gradient) Yield: 50 mg

MS(ES+): m/e = 466

LC/MS Retention time [min] = 0.91

Example 48 : 2-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared as described for example 2 using 150 mg N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-chloro-acetamide (raw material as described above) and 1ml of the appropriate amine. The raw material was purified by preparative HPLC. (C18 reversed phase column, elution with a water (0.1% trifluoracetic acid) /acetonitrile gradient) Yield: 50mg

MS(ES+): m/e = 478

LC/MS Retention time [min] = 1.08

Example 49 : 1-Methyl-piperidine-4-carboxylic acid [5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-amide, trifluoro-acetate

48 mg (0.26 mmol) 1-methyl-piperidine-4-carboxylic acid hydrochloride were dissolved in 5 ml thionyl chloride and heated to reflux for 30 min. The excess thionyl choride was removed by evaporation and the resulting acid chloride dissolved in 5 ml methylene chloride. This solution was added to a solution of 100 mg (0.25 mmol) 3-

(3-amino-4-trifluormethoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione and 111 mg (0.68mmol) huenig's base and the mixture was stirred overnight at RT and heated to reflux for 1h. The mixture was poured on saturated sodium bicarbonate solution, extracted with ethylacetate, then dried and evaporated. The residue was was purified by preparative HPLC. (C18 reversed phase column, elution with a water (0.1% trifluoracetic acid) /acetonitrile gradient) Yield: 10 mg
MS(ES+): m/e = 520
LC/MS Retention time [min] = 0.86

Example 50 : 1-Methyl-piperidine-3-carboxylic acid [5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid

270 mg. (1.50 mmol) 1-methyl-piperidine-3-carboxylic acid hydrochloride were suspended in 20ml methylene chloride, 216 mg (1.70 mmol) oxalyl chloride follwoed by 11 mg DMF were added and the mixture stirred at RT for 15 h.. The solvent was removed by evaporation. To 30 mg (0.15 mmol) of the resulting acid chloride hydrochloride were given a solution of 39 mg (0.10 mmol) 3-(3-amino-4-trifluormethoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione and 12 mg (0.10 mmol) DMAP in 3 ml methylene chloride. After stiring for 2 h at RT, the mixture was poured on diluted sodium bicarbonate solution, extracted with methylene chloride, then dried and evaporated. The residue was was purified by preparative HPLC. (C18 reversed phase column, elution with a water (0.1% trifluoracetic acid) /acetonitrile gradient) Yield: 8 mg

MS(ES+): m/e = 520

LC/MS Retention time [min] = 0.92

Example 51a : 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-1-methoxy-4-nitro-benzene

A suspension of 7.50 g 2-methoxy-5-nitro-phenol, 9.61 g 2-bromo-1,1-diethoxy-ethane and 15.89 g cesium carbonate in 75 ml *N,N*-dimethylformamide was stirred at 100°C for 4 hours. After cooling to room temperature the reaction mixture was treated with an aqueous 1% solution of sodium hydroxide and extracted twice 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 dissolved in a mixture of ethyl acetate and n-heptane. After removal of the ethyl acetate under reduced pressure the resulting residue was filtered off and the clear solution concentrated under reduced pressure. The residue was directly subjected to the subsequent reaction without further purification. Yield: 9,45 g

MS(ES+): m/e = -

1H-NMR (250 MHz, DMSO/TMS): d = 7.92 (d, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.19 (d, 1H); 4.83 (t, 1H); 4.08 (d, 2H ; 3.90 (s, 3H); 3.62 (m, 4H); 1.13 (t, 6H)

Example 51a : 3-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-4-methoxy-phenylamine

A mixture of 10,70 g 2-(2,2-diethoxy-ethoxy)-1-methoxy-4-nitro-benzene and 1,20 g of 10% palladium on carbon in 150 ml methanol was stirred for 2 hours under hydrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered through a chem elut cartridge and the compound eluted with additional methanol. After contration under reduced

pressure the residue was directly subjected to the subsequent reaction without further purification. Yield: 7,90 g

1H-NMR (400 MHz,DMSO/TMS): d = 6.65 (d, 1H); 6.28 (d, 1H); 6.09 (dd, 1H); 4.77 (t, 1H); 4.66 (s, 2H); 3.83 (d, 2H); 3.62 (m, 7H); 1.14 (t ,6H)

Example 51c : 3-[3-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-4-methoxy-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

To a solution of 317 mg di-imidazol-1-yl-methanone and 20 mg imidazole in 4 ml tetrahydrofuran a solution of 500 mg 3-(2,2-diethoxy-ethoxy)-4-methoxy-phenylamine in 2 ml tetrahydrofuran was slowly added at 0°C. After stirring at 0°C for 1 hour 505 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 2 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 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: 300 mg

MS(ES+): m/e = 508

1H-NMR (400 MHz,DMSO/TMS): d = 8.88 (d ,1H); 8.27 (d ,1H); 8.08 (d ,1H); 7.83 (t, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.16 (s, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.03 (d, 1H); 5.13 (s, 2H); 4.84 (t, 1H); 3.95 (d, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.69 (m, 2H); 3.56 (m, 2H); 1.43 (s ,6H); 1.15 (t, 6H)

Example 51d : [5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-methoxy-phenoxy]-acetaldehyde

410 mg 3-[3-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-4-methoxy-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl- imidazolidine-2,4-dione were dissolved in 8 ml 1,4-dioxane and 2,05 ml of an aqueous 1 N solution of hydrochloric acid were added. The mixture was stirred for 2 hours at 80°C. Removal of the solvent under reduced pressure yielded a white solid, which was coevaporated twice with toluene. Yield: 340 mg

MS(ES+): m/e = 434

1H-NMR(400MHz, DMSO/TMS): d = 9.70(s,1H);9.15(d,1H);8.50(d,1H);8.35(d,1H);8.10(t,1H);8.02(d,1H);7.95(t,1H);7.10(m,3H);5.33(s,2H);4.82(s,2H);3.84(s,3H);1.48(s,6H)

Example 51e : 3-[4-Methoxy-3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

A solution of 20 mg [5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-methoxy-phenoxy]- acetaldehyde in 1 ml 1,2-dichloroethane was treated with 8,02 mg morpholine and 14,62 mg sodium triacetoxyborohydride. After stirring of the reaction mixture for 16 hours the solvent was removed 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 solution yielded a white solid. The product was obtained as its trifluoroacetate salt. Yield: 8,6 mg

MS(ES+): m/e = 505

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9.98 (s, 1H); 8.89 (d, 1H); 8.37 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.84 (t, 1H); 7.72 (t, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.15 (m, 3H); 5.15 (s, 2H); 4.35 (t, 2H); 4.03 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.73 (m, 2H); 1.44 (s, 6H)

Example 52 : 3-[4-Methoxy-3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The following compounds were prepared in analogy to example 51e by using 70 mg [5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-methoxy-phenoxy]- acetaldehyde as starting material and the corresponding amines instead of morpholine. The product was obtained as its trifluoroacetate salt.

Yield: 44 mg

MS(ES+): m/e = 503

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9.31 (s, 1H); 8.94 (d, 1H); 8.32 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 7.88 (t, 1H); 7.75 (t, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.15 (m, 3H); 5.18 (s, 2H); 4.32 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.06 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.69 (m, 4H); 1.45 (s, 6H)

Example 53 : 3-{4-Methoxy-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4- ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Yield: 50 mg

MS(ES+): m/e = 518

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.93 (d, 1H); 8.32 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 7.88 (t, 1H); 7.75 (t, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.10 (m, 3H); 5.16 (s, 2H); 4.15 (m, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.05 (m, 2H); 2.78 (s, 3H); 1.44 (s, 6H)

Example 54 : 3-{4-Methoxy-3-[2-(2-methoxy-ethylamino)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The product was obtained as its trifluoroacetate salt.
Yield: 23,4 mg
MS(ES+): m/e = 493
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.92 (d, 1H); 8.73 (m, 2H); 8.29 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.15 (m, 3H); 5.15 (s, 2H); 4.25 (t, 2H); 3.84 (s, 3H); 3.40 (m, 2H); 3.33 (s, 3H); 3.28 (m, 2H); 1.44 (s, 6H)

Example 55 : 3-[3-(2-Cyclopentylamino-ethoxy)-4-methoxy-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The product was obtained as its trifluoroacetate salt.
Yield: 53,2 mg
MS(ES+): m/e = 503
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.92 (d, 1H); 8.70 (m, 2H); 8.29 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.15 (m, 3H); 5.16 (s, 2H); 4.23 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.37 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 1.58 (m, 4H); 1.44 (s, 6H)

Example 56 : 3-(4-Methoxy-3-{2-[(5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The product was obtained as its trifluoroacetate salt.
Yield: 60,1 mg
MS(ES+): m/e = 530
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9.43 (m, 2H); 8.90 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.85 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.15 (m, 3H); 6.42 (s, 1H); 5.16 (s,

2H); 4.44 (s, 2H); 4.28 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 2.45 (s, 3H); 1.44 (s, 6H)

Example 57 : 3-(3-{2-[(Furan-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-4-methoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4- ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The product was obtained as its trifluoroacetate salt.
Yield: 17,6 mg
MS(ES+): m/e = 515
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9.23 (m, 2H); 8.91 (d, 1H); 8.29 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.15 (m, 3H); 6.68 (d, 1H); 6.55 (dd, 1H); 5.16 (s, 2H); 4.39 (m, 2H); 4.24 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 1.44 (s, 6H)

Example 58 : 3-(4-Methoxy-3-{2-[(5-methyl-pyrazin-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The product was obtained as its trifluoroacetate salt.
Yield: 27,5 mg
MS(ES+): m/e = 541
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9.33 (m, 2H); 8.93 (d, 1H); 8.67 (s, 1H); 8.63 (s, 1H); 8.29 (d, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.87 (t, 1H); 7.75 (t, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.15 (m, 3H); 5.16 (s, 2H); 4.52 (m, 2H); 4.30 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 2.55 (s, 3H); 1.44 (s, 6H)

Example 59 - 3-{4-Methoxy-3-[2-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The following compounds were prepared in analogy to example 51e by using 80 mg [5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-methoxy-

phenoxy]- acetaldehyde as starting material and the corresponding amines instead of morpholine.
Yield: 14,4 mg
MS(ES+): m/e = 548
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.91 (d, 1H); 8.29 (d, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.15 (m, 3H); 5.16 (s, 2H); 4.26 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 1.44 (s, 6H)

Example 60 : 3-{4-Methoxy-3-[2-(2-pyridin-4-yl-ethylamino)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The product was obtained as its trifluoroacetate salt.
Yield: 26,2 mg
MS(ES+): m/e = 540
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.93 (d, 1H); 8.86 (m, 2H); 8.68 (d, 2H); 8.30 (d, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.74 (t, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.15 (m, 3H); 5.16 (s, 2H); 4.26 (t, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.10 (t, 2H); 1.44 (s, 6H)

Example 61 : 3-[4-Methoxy-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The product was obtained as its trifluoroacetate salt.
Yield: 42,5 mg
MS(ES+): m/e = 489
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 10.05 (s, 1H); 8.91 (d, 1H); 8.70 (s, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.72 (t, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.15 (m, 3H); 5.15 (s, 2H); 4.29 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.20 - 3.05 (m, 6H); 2.10 - 1.80 (m, 4H); 1.44 (s, 6H)

Example 62 : 3-{3-[2-(2-Hydroxy-ethylamino)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4- ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Yield: 10,3 mg

MS(ES+): m/e = 479

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.90 (d, 1H); 8.65 (m, 2H); 8.29 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.15 (m, 3H); 5.15 (s, 2H); 4.25 (t, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.70 (t, 2H); 3.41 (m, 2H); 3.15 (m, 2H); 1.44 (s, 6H)

Example 63 : 3-[3-(2-Ethylamino-ethoxy)-4-methoxy-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Yield: 18,1 mg

MS(ES+): m/e = 463

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.90 (d, 1H); 8.58 (m, 2H); 8.29 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.15 (m, 3H); 5.15 (s, 2H); 4.21 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.38 (t, 2H); 3.08 (q, 2H); 1.45 (s, 6H); 1.23 (t, 3H)

Example 64 : 3-(4-Methoxy-3-{2-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Yield: 46,7 mg

MS(ES+): m/e = 526

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9.30 (s, 1H); 8.92 (d, 1H); 8.66 (m, 1H); 8.29 (d, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.93 (t, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.15 (m, 3H); 5.15 (s, 2H); 4.51 (m, 2H); 4.30 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.46 (m, 2H); 1.44 (s, 6H)

Example 65 : 3-(4-Methoxy-3-{2-[(thiazol-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Yield: 37,8 mg

MS(ES+): m/e = 532

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9.55 (s, 1H); 8.90 (d, 1H); 8.27 (d, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.15 (m, 3H); 5.15 (s, 2H); 4.77 (m, 2H); 4.29 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 1.44 (s, 6H)

Example 66 - 3-{4-Methoxy-3-[2-(2-pyridin-3-yl-ethylamino)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Yield: 41,2 mg

MS(ES+): m/e = 540

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.92 (d, 1H); 8.82 (s, 2H); 8.59 (m, 2H); 8.29 (d, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.88 (m, 2H); 7.75 (t, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.55 (m, 1H); 7.15 (m, 3H); 5.17 (s, 2H); 4.26 (t, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.42 (m, 4H); 3.05 (m, 2H); 1.44 (s, 6H)

Example 67 : 3-(4-Methoxy-3-{2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Yield: 39,8 mg

MS(ES+): m/e = 526

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9.28 (s, 2H); 8.93 (d, 1H); 8.71 (d, 2H); 8.31 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 7.87 (t, 1H); 7.75 (t, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.59 (d, 2H); 7.15 (m, 3H); 5.18 (s, 2H); 4.40 (m, 2H); 4.27 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.43 (m, 2H); 1.44 (s, 6H)

Example 68 : 3-{4-Methoxy-3-[2-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Yield: 42,6 mg

MS(ES+): m/e = 519

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.90 (d, 1H); 8.75 (s, 2H); 8.29 (d, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.15 (m, 3H); 5.15 (s, 2H); 4.25 (t, 2H); 3.93 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.43 (m,2H); 3.32 (t, 2H); 2.00 (m, 2H); 1.56 (m, 2H); 1.44 (s, 6H)

Example 69 : 3-{3-[2-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethylamino)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Yield: 15,2 mg

MS(ES+): m/e = 555

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9.19 (s, 2H); 8.90 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.58 (d, 2H); 7.46 (m, 3H); 7.15 (m, 3H); 5.70 (s, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.54 (m, 1H); 4.35 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.28 (m, 2H); 3.17 (m, 2H); 1.43 (s, 6H)

Example 70 : 3-{4-Methoxy-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The title compound was prepared in analogy to example 51e by using 100 mg [5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-methoxy-phenoxy]-acetaldehyde as starting material and 4-amino-1-methylpiperidine instead of morpholine.

Yield: 25,0 mg

MS(ES+): m/e = 532

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.87 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.82 (t, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.02 (dd, 1H); 5.13 (s, 2H); 4.00 (t, 2H); 3.81 (s, 3H); 2.91 (t, 2H); 2.70 (m, 2H); 2.45 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 1.92 (m, 2H); 1.78 (m, 2H); 1.43 (s, 6H); 1.25 (m, 3H)

Example 71b - 3-{2-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-methoxy- phenoxy]-ethylamino}-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound was prepared in analogy to example 51e by using 70 mg [5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-methoxy-phenoxy]-acetaldehyde as starting material and 3-amino-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester instead of morpholine. The product was obtained as its trifluoroacetate salt. Yield: 44 mg

MS(ES+): m/e = 604

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.97 (m, 2H); 8.90 (d, 1H); 8.29 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.15 (m, 3H); 5.15 (s, 2H); 4.24 (t, 2H); 3.95 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.70 - 3.40 (m, 3H); 3.29 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.09 (m, 1H); 1.44 (s, 6H); 1.41 (s, 9H)

Example 71a : 3-{4-Methoxy-3-[2-(pyrrolidin-3-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4- ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

A solution of 40 mg 3-{2-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-methoxy-phenoxy]-ethylamino}-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 2 ml of a 8 N solution of hydrochloric

acid in methanol was stirred for 1 hour at room temperature. After removal of the solvent under reduced pressure the residue was dissolved in a mixture of 2 ml water and 1 ml acetonitrile. Lyophilization of the resulting mixture yielded a white foam. The product was obtained as its hydrochloric salt. Yield: 25,1 mg

MS(ES+): m/e = 504

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9.35 (m, 1H); 9.26 (m, 1H); 8.97 (d, 1H); 8.34 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 7.93 (t, 1H); 7.78 (m, 2H); 7.15 (m, 3H); 5.20 (s, 2H); 4.29 (t, 2H); 4.06 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.25 (m, 1H); 2.36 (m, 1H); 2.20 (m, 1H); 1.45 (s, 6H)

Example 72 : 3-{3-[2-Hydroxy-3-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-propoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

To a solution of 60,92 mg trimethylsulfoxonium iodide in 1 ml dimethyl sulfoxide 6,64 mg sodium hydride were added at room temperature. After stirring for 10 minutes 100 mg [5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-methoxy-phenoxy]- acetaldehyde were added and the mixture stirred for additional 1 hour at room temperature. After concentration under reduced pressure the residue was partitioned between 2 ml ethyl acetate and 2 ml of a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The organic layer was dried over sodium sulfate. After filtration the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in 1 ml ethanol and 23,37 mg tetrahydro-pyran-4-ylamine were added. The resulting solution was stirred 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. Yield: 12,8 mg

MS(ES+): m/e = 549

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.90 (d, 1H); 8.55 (m, 2H); 8.29 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.08 (m, 3H); 5.93 (m, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.18 (m, 1H); 3.95 (m, 4H); 3.83 (s, 3H); 3.20 (m, 1H); 3.06 (m, 1H); 1.95 (m, 2H); 1.59 (m, 2H); 1.43 (s,6 H)

Example 73 - 3-{3-[2-Hydroxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1- quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The following compound was prepared in analogy to example 72 by using 100 mg [5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-methoxy-phenoxy]-acetaldehyde as starting material and 1-methyl-piperazine instead of tetrahydro-pyran-4-ylamine. Yield: 7.1 mg

MS(ES+): m/e = 548

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.92 (d, 1H); 8.29 (d, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.10 (m, 3H); 5.15 (s, 2H); 4.15 (s, 1H); 3.95 (d, 2H); 3.82 (s, 3H); 2.75 (m, 2H); 1.43 (s, 6H)

Example 74 : 3-(3-{2-Hydroxy-3-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-propoxy}-4-methoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The following compound was prepared in analogy to example 72 by using 100 mg [5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-methoxy-phenoxy]-acetaldehyde as starting material and pyridin-4-yl-

methylamine instead of tetrahydro-pyran-4-ylamine. The product was obtained as its trifluoroacetate salt. Yield: 10,2 mg

MS(ES+): m/e = 556

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9.13 (s, 2H); 8.92 (d, 1H); 8.69 (d, 2H); 8.30 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.86 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.57 (d, 2H); 7.08 (m, 3H); 5.15 (s, 2H); 4.30 (m, 2H); 4.22 (m, 1H); 4.00 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.23 (m, 1H); 3.07 (m, 1H); 1.44 (s, 6H)

Example 75 - 3-[3-(2-Hydroxy-3-morpholin-4-yl-propoxy)-4-methoxy-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4- ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The following compounds were prepared in analogy to example 72 by using the corresponding amines instead of tetrahydro-pyran-4-ylamine.

Yield: 23,4 mg

MS(ES+): m/e = 535

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.92 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.86 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.10 (m, 3H); 6.03 (m, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.34 (m, 1H); 3.98 (m, 4H); 3.83 (s, 3H); 3.55 - 3.12 (m, 8H); 1.44 (s, 6H)

Example 76 : 3-(3-[2-Hydroxy-3-(pyridin-4-ylamino)-propoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin- 4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Yield: 20,3 mg

MS(ES+): m/e = 542

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.90 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.10 (m, 4H); 7.85 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.16 (s, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.08 (dd, 1H); 6.82 (d,

2H); 5.70 (m, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.39 (m, 1H); 4.15 (m, 2H); 4.00 (m, 1H); 3.92 (m, 1H); 3.74 (s, 3H); 1.44 (s, 6H)

Example 77 - 3-{3-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-propoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The following compound was prepared in analogy to example 72 by using 4-amino-1-methyl-piperidine instead of tetrahydro-pyran-4-ylamine. In this case the crude product was purified in addition by preparative HPLC (C18 reverse phase column, elution with a water/ acetonitrile gradient with 0.1% trifluoroacetic acid). Lyophilization of the solution yielded a white solid. Yield: 3,0 mg

MS(ES+): m/e = 562

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.90 (d, 1H); 8.77 (m, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.97 (m, 1H); 7.84 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.12 (m, 3H); 5.95 (m, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.50 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.00 - 2.70 (m, 8H); 3.83 (s, 3H); 3.18 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 2.06 (m, 2H); 1.75 (m, 1H); 1.44 (s, 6H)

Example 78 - 3-{3-[2-Hydroxy-3-(pyrrolidin-3-ylamino)-propoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The following compound was prepared in analogy to example 72 by using 3-amino-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester instead of tetrahydro-pyran-4-ylamine. In this case the crude product was dissolved in 2 ml of a 8 N solution of hydrochloric acid in methanol and the resulting solution was stirred for 1 hour at room temperature. After removal of the solvent under reduced pressure the residue was dissolved in a mixture of 2 ml

water and 1 ml acetonitrile. After lyophilisation of the solution 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.

Yield: 8,5 mg

MS(ES+): m/e = 534

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9.00 (m, 2H); 8.90 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.84 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.12 (m, 3H); 5.95 (m, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.17 (m, 1H); 3.99 (m, 3H); 3.84 (s, 3H); 3.25 (m, 2H); 3.12 (m, 1H); 2.34 (m, 1H); 2.06 (m, 1H); 1.44 (s, 6H)

Example 79a - 3-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-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 51c by using 100 mg 1-(6-amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone instead of 2-amino-thiazole-5-carboxylic acid methyl ester. Yield: 28 mg

MS(ES+): m/e = 457

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 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, 6 H); 1.35 (s, 6H)

Example 79b - 3-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl- imidazolidine-2,4-dione

230 mg 3-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-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. 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 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

1H-NMR(500MHz,DMSO/TMS):d=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)

Example 79c : 3-[3,3-Dimethyl-1-(2-morpholin-4-yl-acetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

To a solution of 50 mg 3-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione in 1 ml 1,2-dichloroethane 0,04 ml ethyl-diisopropyl-amine and 13,67 mg chloroacetylchloride were added at 0°C. After stirring for 1 hour at 0°C 10,5 mg morpholine were added and the reaction mixture was stirred for 1 hour at room

temperature. Then 10,5 mg morpholine were added and the mixture was stirred for further 16 hours at room temperature. After removing 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 solution yielded a white solid. Yield: 26,0mg

MS(ES+): m/e = 542

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 10.28 (m, 1H); 8.92 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.86 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 5.17 (s, 2H); 4.45 (m, 2H); 3.90 (m, 6H); 3.48 (m, 2H); 3.23 (m, 2H); 1.45 (s, 6H); 1.38 (s, 6H)

Example 80 - 3-[3,3-Dimethyl-1-(2-thiomorpholin-4-yl-acetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl- 1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The following compound was prepared in analogy to example 79c by using thiomorpholine instead of morpholine. Yield: 12,5 mg

MS(ES+): m/e = 558

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9.95 (m, 1H); 8.90 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.86 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 5.17 (s, 2H); 4.45 (m, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.33 (m, 2H); 3.10 (m, 2H); 2.95 (m, 2H); 1.45 (s, 6H); 1.38 (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, 4u, 80A) columns. UV data have

been recorded at 220 nm and at 254 nm. For gradient separation, H2O+0.05% TFA and ACN+ 0.05% TFA are mixed in 95:5 (0 min) to 5:95 (3.4 min) to 5:95 (4.4 min) ratios at a flow rate of 1 ml min-1.

Example 81

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-isopropylphenyl]-2-(4-methylpiperidin-1-yl)acetamide; compound with trifluoroacetic acid

The title compound was prepared as described for example 42e.

M+H+ measured = 492

LC/MS retention time [min] = 1.36

Example 82

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-isopropylphenyl]-2-(2,2,2-trifluoroethylamino)acetamide; compound with trifluoroacetic acid

The title compound was prepared as described for example 42e.

M+H+ measured = 492

LC/MS retention time [min] = 1.17

Example 83

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]nicotinamide; compound with trifluoroacetic acid

51 mg (0.51 mmol) of triethylamine and 45 mg (0.25 mmol) of 3-nicotinyl chloride are added to 100 mg (0.25 mmol) of 3-(3-amino-4-trifluoromethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione in 5 ml of THF and stirred at RT for 6 h. For workup, the mixture was added to water, extracted with ethyl acetate, dried and concentrated. The remaining residue was purified by means

of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA).
Yield: 50 mg.
M+H+ measured = 500
LC/MS retention time [min] = 1.04

Example 84
2-(2,2-Difluoroethylamino)-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimadazolidin-1-yl)-2-isopropylphenyl]acetamide; compound with trifluoroacetic acid
The title compound was prepared as described for example 42e using 1 ml of difluoroethylamine.
Yield: 80 mg
M+H+ measured = 474
LC/MS retention time [min] = 0.95

Example 85
2-({[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenylcarbamoyl]methyl}amino)acetamide; compound with trifluoroacetic acid
The title compound was prepared as described for example 2 using 69 mg (0.63 mmol) of glycinamide hydrochloride in 5 ml of DMF and 162 mg (1.26 mmol) of Hünig's base.
M+H+ measured = 509
LC/MS retention time [min] = 0.53

Example 86
N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-3-pyridin-3-ylpropionamide
1.0 g (6.6 mmol) of 2-pyridylpropionic acid are dissolved in 20 ml of methylene chloride, 1.92 g (15.1 mmol) of oxalyl chloride and 3 drops of DMF are added, and the mixture is stirred at RT for 3.5 h and finally concentrated. 78 mg (0.38 mmol) of the remaining acid

chloride hydrochloride are dissolved in 5 ml of methylene chloride and added to a solution of 100 mg (0.25 mmol) of 3-(3-amino-4-trifluoromethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione and 38.5 mg (0.38 mmol) of triethylamine in 7.5 ml of methylene chloride. After stirring for 2.5 hours at RT, the mixture is concentrated and the remaining residue is purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA). The free bases are obtained from the fractions of value by treatment with sodium hydrogencarbonate solution.

Yield: 40 mg

M+H+ measured = 528

LC/MS retention time [min] = 0.97

Example 87

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-3-thiazol-2-ylpropionamide

was prepared as described for example 86.

M+H+ measured = 534

LC/MS retention time [min] = 1.15

Example 88

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-2-pyridin-2-ylacetamide

1.0 g (5.8 mmol) of 2-pyridyl acetic acid hydrochloride were dissolved in 7.5 ml of acetyl chloride, 2.40 g (11.5 mmol) of phosphorous pentachloride were added and the mixture was stirred overnight. Subsequently, the mixture was admixed with 670 mg of acetone, and the precipitate as a solid was filtered off with suction, washed with acetyl chloride and diethyl ether and dried under reduced pressure.

73.1 mg (0.38 mmol) of the crude acid chloride dissolved

in 5 ml of dichloromethane were added to a solution of 100 mg (0.25 mmol) of 3-(3-amino-4-trifluoromethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimadazolidine-2,4-dione and 39 mg (0.38 mmol) of triethylamine in 7.5 ml of dichloromethane. After 2 h at RT, the mixture is concentrated and the remaining residue is purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA). The free bases are obtained from the fractions of value by treating with sodium hydrogencarbonate solution.
Yield: 40 mg
M+H+ measured = 514
LC/MS retention time [min] = 1.02

Example 89
N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-2-(2-methylbenzimidazol-1-yl)acetamide
was prepared as described for example 88.
M+H+ measured = 567
LC/MS retention time [min] = 1.06

Example 90
N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-2-pyridin-3-ylacetamide
was prepared as described for example 88.
M+H+ measured = 514
LC/MS retention time [min] = 0.92

Example 91
3-[4-Isopropylamino-3-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
a) N-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-isopropylamino-5-nitrobenzamide

20 g (77 mmol) of methyl 3-bromo-5-nitrobenzoate were dissolved in 200 ml of THF, 11.4 g (192 mmol) of isopropylamine were added dropwise and the mixture was stirred at 60°C for 16 h. Subsequently, the precipitate was filtered off with suction and the filtrate was concentrated. 20 g of crude material remained.
64 ml (160 mmol) of n-butyllithium (2.5 m in hexane) were added dropwise at 0°C to 76 ml of N-methylpiperazine and, after stirring at RT for 1 hour, a solution of 19 g of the crude intermediate (approx. 79 mmol) in 100 ml of THF was added dropwise. After stirring at RT for 1 hour, 200 ml of water are added and the mixture is extracted with ethyl acetate. The residue remaining after concentration and drying of the organic phases is purified by flash chromatography (silica gel, 9:1 methylene chloride/methanol). Yield: 20 g
b) N-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-amino-2-isopropylamino-benzamide
2.0 g (6.5 mmol) of N-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-isopropylamino-5-nitrobenzamide were dissolved in 40 ml of glacier acetic acid and 6.8 g of zinc powder were added gradually at 45-50°C. For workup, 40 ml of water were added, the mixture was extracted once with ethyl acetate, the water phase was alkalized with NaOH, and the mixture was extracted repeatedly with methylene chloride. The residue remaining after drying and concentration (1.9 g) could be used for the next reaction without further purification.
c) the title compound was prepared analogously to the process described for ex. 136a) by use of N-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-amino-2-isopropylaminobenzamide.
M+H+ measured = 479
LC/MS retention time [min] = 0.85

Example 92
5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-

ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-isopropoxy-N-piperidin-4-ylmethylbenzamide hydrochloride

941 mg (4.67 mmol) of 2-chloro-5-nitrobenzoate acid was heated with 10 ml of thionyl chloride to reflux until gas evolution had ended. Subsequently, the mixture was concentrated and coevaporated twice with toluene. The residue is taken up in 10 ml of methylene chloride and added dropwise to a solution of 1000 mg (4.67 mmol) of 4-(aminomethyl)-1-Boc-piperidine and 567 mg (5.6 mmol) of triethylamine. After 1 hour at RT, the mixture is poured onto sat. sodium bicarbonate solution, extracted with ethyl acetate, dried and concentrated.

1350 mg of the crude product were added slowly at 0°C to a sodium isopropoxide solution (obtained by addition of 500 mg of NaH (96%) to 50 ml of isopropanol), and the mixture was stirred at RT for 2 h. After 1 h at RT, the mixture was poured onto ice, extracted with ethyl acetate, dried and concentrated.

1200 mg of the crude product were hydrogenated in 50 ml of ethanol with 20 mg of Pd on carbon. For workup, the mixture was filtered off with suction, concentrated and purified by flash chromatography (silica gel, methylene chloride:methanol = 98:2). Yield: 920 mg of N-(piperidin-4-ylmethyl)-5-amino-2-isopropoxybenzamide

The title compound was obtained analogously to example 1b by reaction of 50 mg of N-(piperidin-4-ylmethyl)-5-amino-2-isopropoxybenzamide with diphosgene and subsequent reaction with methyl 2-methyl-2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]propionate. The BOC group was detached by heating the crude product with aqueous TFA and the crude product was purified by means of preparative HPLC. (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA).

Yield: 64 mg

M+H+ measured = 494

LC/MS retention time [min] = 0.93

Example 93

N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-3H-imidazole-4-carboxamide; compound with trifluoroacetic acid

168 mg (1.5 mmol) of imidazole-4-carboxylic acid were dissolved in 5 ml of dichloromethane, 216 mg (1.7 mmol) of oxalyl chloride and 11 mg (0.15 mmol) of DMF were added, and the mixture was stirred at RT overnight and finally concentrated.

A solution of 39 mg (0.1 mmol) of 3-(3-amino-4-trifluoromethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione in 3 ml of dichloromethane and 12 mg (0.1 mmol) of DMAP were added to 28 mg of the remaining solid and the mixture was heated under reflux for 2 h. For workup, the mixture was added to water, alkalized, extracted with CH2Cl2, dried and concentrated. The remaining residue was purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA).

Yield: 30 mg

M+H+ measured = 489

LC/MS retention time [min] = 1.02

Example 94:

N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-1-methyl-3-piperidinecarboxamide; compound with trifluoroacetic acid

was prepared as described for example 93.

M+H+ measured = 520

LC/MS retention time [min] = 0.92

Example 95

3-[3-(Azetidin-3-ylamino)-4-trifluoromethoxyphenyl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione;

compound with trifluoroacetic acid

394 mg (1 mmol) of 3-(3-amino-4-trifluoromethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione were dissolved in 1 ml of DMF, 166 mg (1.2 mmol) of potassium carbonate and 413 mg (1.3 mmol) of 1-(diphenylmethyl)-3-azetidine methanesulphonate were added, and the mixture was stirred at 80°C for 5 h. For workup, the mixture was added to ice-water, extracted with CH_2Cl_2, dried and concentrated. The remaining residue was purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA). The intermediate obtained in this way was dissolved in 3 ml of methanol, admixed with 10 mg of 5% Pd/C and 50 mg (0.8 mmol) of ammonium formate, and heated under reflux for 2 h. The residue remaining after filtration and evaporation was purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA).

M+H+ measured = 450

LC/MS retention time [min] = 0.86

Example 96

3-[3-(2-Dimethylaminoethylamino)-4-trifluoromethoxyphenyl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione; compound with trifluoroacetic acid

a) N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-2,2,2-trifluoroacetamide; compound with trifluoroacetic acid

394 mg (1.0 mmol) of 3-(3-amino-4-trifluoromethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione were dissolved in 5 ml of 4:1 dichloromethane/pyridine and cooled to 0°C, and 252 mg (1.2 mmol) of trifluoroacetic anhydride dissolved in 5 ml of 4:1 dichloromethane/pyridine were added dropwise at 0°C. After stirring at RT, the mixture was

added to ice-water, extracted with CH2Cl2, concentrated and dried. The remaining residue was purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA). Yield: 550 mg

b) 60 mg (0.1 mmol) of N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-2,2,2-trifluoroacetamide, TFA salt were dissolved in 3 ml of ethyl acetate, 18 mg (0.13 mmol) of 2-dimethyl(amino)ethylamine • HCl, 69 mg (0.5 mmol) of potassium carbonate and 1 drop of water were added, and the mixture was heated under reflux for 12 h. For workup, the mixture was added to water, alkalized, extracted with ethyl acetate, dried and concentrated. The remaining residue is purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA). Yield: 30 mg.
M+H+ measured = 466
LC/MS retention time [min] = 0.98

Example 97
5,5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-[3-(2-pyrrolidin-1-ylethylamino)-4-trifluoromethoxyphenyl]imidazolidine-2,4-dione; compound with trifluoroacetic acid
prepared as described for example 96
M+H+ measured = 492
LC/MS retention time [min] = 1.03

Example 98
N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-2,2,2-trifluoro-N-(2-piperidin-1-ylethyl)acetamide; compound with trifluoroacetic acid
prepared as described for example 96. Preparative HPLC of the product mixture (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA) gives, in addition to the main product of example 97, the title compound as a further reaction product.

M+H+ measured = 602
LC/MS retention time [min] = 1.26

Example 99

5,5-Dimethyl-3-[3-(2-piperidin-1-ylethylamino)-4-trifluoromethoxyphenyl]-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

prepared as described for example 96
M+H+ measured = 506
LC/MS retention time [min] = 1.05

Example 100

3-[3-(2-Diisopropylaminoethylamino)-4-trifluoromethoxyphenyl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione

prepared as described for example 96
M+H+ measured = 522
LC/MS retention time [min] = 1.14

Example 101

3-[3-(2-Diethylaminoethylamino)-4-trifluoromethoxyphenyl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione

prepared as described for example 96
M+H+ measured = 494
LC/MS retention time [min] = 0.99

Example 102

5,5-Dimethyl-3-{3-[(2-methylthiazol-4-ylmethyl)amino]-4-trifluoromethoxyphenyl}-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

prepared as described for example 96
M+H+ measured = 506
LC/MS retention time [min] = 1.25

Example 103

3-[3-(1-Cyclohexylazetidin-3-ylamino)-4-trifluoromethoxyphenyl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione

300 mg (0.76 mmol) of 3-(3-amino-4-trifluoromethoxyphenyl)5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione were dissolved in 15 ml of ethyl acetate, admixed with 492 mg (1.52 mmol) of 1-cyclohexylazetidin-3-yl methanesulphonate oxalate and 631 mg (4.56 mmol) of K2CO3, and heated under reflux for 4 h. To complete the reaction, a further 49 mg (0.15 mmol) of 1-cyclohexylazetidin-3-yl methanesulphonate oxalate and 63 mg (0.46 mmol) of K2CO3 were added, and the mixture was stirred under reflux once again for 2 h. Subsequently, the mixture was concentrated and the residue purified by flash chromatography (150 g of silica gel/95:5 CH2Cl2:CH3OH).

Yield: 13 mg

M+H+ measured = 532

LC/MS retention time [min] = 1.12

Example 104

3-{5-tert-Butyl-1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl]-1H-pyrazol-3-yl}-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione; compound with trifluoroacetic acid

a) 2-(3-amino-5-tert-butylpyrazol-1-yl)-1-(4-methylpiperazin-1-yl)ethanone

1.90 g (13.7 mmol) of 3-amino-tert-butylpyrazole were dissolved under argon in 60 ml of abs. DMF, 1.89 g (13.7 mmol) of potassium carbonate and 1.96 g (11.1 mmol) of 2-chloro-1-(4-methylpiperazin-1-yl)ethanone were added, and the mixture was stirred at 80°C for 2 h. To complete the reaction, a further 0.49 g (2.6 mmol) of 2-chloro-1-(4-methylpiperazin-1-yl)ethanone was added and the mixture was stirred at 80°C for a further 3.5 h. For

workup, the mixture was admixed with 10% sodium chloride solution, extracted with ethyl acetate, dried and concentrated by rotary evaporation. The remaining residue is purified by means of flash chromatography (silica gel, methylene chloride:methanol = 85:15)
Yield: 1.85 g

229 mg (1.1 mmol) of methyl 2-methyl-2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]propionate were initially charged at 0°C in 5 ml of THF under argon, 196 mg (1.2 mmol) of 1,1-carbonyldiimidazole were added, and the mixture was stirred at 0°C for 15 min and at RT for 1 h. Subsequently, 285 mg (1.0 mmol) of 2-(3-amino-5-tert-butylpyrazol-1-yl)-1-(4-methylpiperazin-1-yl)ethanone dissolved in 2.5 ml of DMF were added and the mixture was stirred at 50°C for 3 h and at 75°C for 1 h. For workup, the mixture was concentrated, taken up in water, extracted with ethyl acetate, dried and concentrated. The remaining residue was purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA).
Yield: 35 mg (TFA salt)
M+H+ measured = 482
LC/MS retention time [min] = 0.96

Example 105
N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethylsulphanylphenyl]-2-morpholin-4-ylacetamide; compound with trifluoroacetic acid

a) 5,5-Dimethyl-3-(3-nitro-4-trifluoromethylsulphanylphenyl)-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione; trifluoroacetic acid salt
4.0 g (7.9 mmol) of 5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-(4-trifluoromethylsulphanylphenyl)imidazolidine-2,4-dione were dissolved in 150 ml of acetonitrile, and a total 2.4 g (18.1 mmol) of nitronium tetrafluoroborate were added

at 0°C over several hours. After the mixture had been heated slowly to RT, the solvent was removed, and the residue was taken up in 100 ml of water, basified with 10 ml of conc. ammonia and extracted with methylene chloride. The residue remaining after drying, filtration and evaporation was purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA).
Yield: 420 mg of title compound (and also 620 mg of isomeric 5,5-dimethyl-3-(2-nitro-4-trifluoromethyl-sulphanylphenyl)-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione)

b) 370 mg (0.67 mmol) of 3-(3-nitro-4-trifluoromethyl-sulphanylphenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione are dissolved in 5 ml of glacial acetic acid, 655 mg (10.0 mmol) of zinc powder are added with gentle cooling up to a temperature of 40°C, and the mixture is stirred at RT for 1.5 h.
Subsequently, the mixture is diluted with water and the acidic solution is extracted with a little ethyl acetate. The remaining water phase is alkalized with 6 M NaOH, and extracted with ethyl acetate, dried and concentrated.
Yield: 270 mg

c) N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethyl-sulphanylphenyl]-2-morpholin-4-ylacetamide; compound with trifluoroacetic acid
The compound was prepared according to the process described under example 1d and e starting from 100 mg (0.24 mmol) of 3-(3-amino-4-trifluoromethylsulphanyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-2,4-dione.
Yield: 40 mg
M+H+ measured = 538 .
LC/MS retention time [min] = 1.1

Example 106

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-

ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethyl-sulphanylphenyl]-2-piperidin-1-ylacetamide; compound with trifluoroacetic acid

The compound was prepared according to the process described under example 1d and e starting from 47 mg (0.11 mmol) of 3-(3-amino-4-trifluoromethylsulphanyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-2,4-dione using 1 ml of piperidine.

Yield: 7 mg

M+H+ measured = 536

LC/MS retention time [min] = 1.05

Example 107

2-tert-Butylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethyl-sulphanylphenyl]acetamide; compound with trifluoroacetic acid

The compound was prepared according to the process described under example 1d and e starting from 47 mg (0.11 mmol) of 3-(3-amino-4-trifluoromethylsulphanyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione using 1 ml of tert-butylamine.

Yield: 5 mg

M+H+ measured = 524

LC/MS retention time [min] = 1.04

Example 108

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-2-morpholin-4-ylpropionamide

125 mg (0.32 mmol) of 3-(3-amino-4-trifluoromethoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione were initially charged in 5 ml of CH_2Cl_2, cooled to -20°C, and admixed with 43 mg (0.34 mmol) of Hünig's base, and 48 mg of 2-chloropropionyl chloride were added dropwise. After stirring at 40°C for 2 h and

standing overnight, 1 ml of ethaolic HCl was added and the mixture was concentrated to dryness.
The residue was dissolved in 1 ml of morpholine and stirred at 100°C for 2 h. For workup, the mixture was added to water, extracted with ethyl acetate, dried and concentrated. The remaining residue is purified by means of flash chromatography (silica gel, methylene chloride:methanol = 95:5).
The 140 mg of racemate obtained in this way was separated by chiral prep. Chromatography.
M+H+ measured = 536
LC/MS retention time [min] = 0.9

Example 109
N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-2-morpholin-4-ylpropionamide
preparation as described for example 108
M+H+ measured = 536
LC/MS retention time [min] = 0.92

Example 110
N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-2-piperidine-1-ylpropionamide; compound with trifluoroacetic acid
preparation as described for example 108
M+H+ measured = 534
LC/MS retention time [min] = 1

Example 111
2-Cyclohexylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]propionamide; compound with trifluoroacetic acid
preparation as described for example 108

M+H+ measured = 548
LC/MS retention time [min] = 1.11

Example 112
2-Cyclopropylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]propionamide; compound with trifluoroacetic acid
preparation as described for example 108
M+H+ measured = 506
LC/MS retention time [min] = 0.97

Example 113
2-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]propionamide; compound with trifluoroacetic acid
preparation as described for example 108
M+H+ measured = 534
LC/MS retention time [min] = 1.13

Example 114
N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-2-(pyrrolidine-3-ylamino)propionamide hydrochloride
preparation as described for example 108
M+H+ measured = 535
LC/MS retention time [min] = 0.89

Example 115
2-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl] propionamide; compound with trifluoroacetic acid
preparation as described for example 108
M+H+ measured = 522

LC/MS retention time [min] = 1.01

Example 116

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-2-(2,2,2-trifluoroethylamino)propionamide; compound with trifluoroacetic acid

preparation as described for example 108

M+H+ measured = 548

LC/MS retention time [min] = 1.36

Example 117

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-2-[1,4]oxazepan-4-ylpropionamide; compound with trifluoroacetic acid

preparation as described for example 108

M+H+ measured = 550

LC/MS retention time [min] = 1.02

Example 118

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-2-[methyl-(1-methylpyrrolidin-3-yl)amino]propionamide

preparation as described for example 108

M+H+ measured = 563

LC/MS retention time [min] = 0.97

Example 119

N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-3-dimethylamino-4-methylpentamide

a) N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-4-methylpent-2-enamide; compound with trifluoroacetic acid

240 mg (2.1 mmol) of 4-methyl-2-pentenecarboxylic acid

were initially charged in 3 ml of methylene chloride and 794 mg (6.3 mmol) of oxalyl chloride were added at 0°C. After stirring at RT for 3 h, the mixture was concentrated and coevaporated twice with toluene. 278 mg of the acid chloride obtained in this way, dissolved in 5 ml of 1,2-dichloroethane, were added at -20°C to a solution of 500 mg (1.27 mmol) of 3-(3-amino-4-trifluoromethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione in 10 ml of 1,2-dichloroethane, and stirred at RT for 1 h. For workup, the mixture was concentrated by rotary evaporation and the remaining residue was purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA).
Yield: 250 mg

b) 100 mg (0.16 mmol) of N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-4-methylpent-2-enamide (TFA salt) were dissolved in 0.5 ml of DMF, 1 ml of dimethylamine solution (40% in H2O) were added and the mixture was stirred at 50°C for 8 h. For workup, the mixture was concentrated by rotary evaporation and the remaining residue was purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA).
Yield: 17 mg
M+H+ measured = 536
LC/MS retention time [min] = 1.03

Example 120

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamide; compound with trifluoroacetic acid

152 mg (0.38 mmol) of FMOC-L-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic acid are initially charged in 10 ml of CH2Cl2, 55 mg (0.43 mmol) of oxalyl chloride and 3 mg of DMF are added under argon, and the

mixture is stirred at RT overnight. Subsequently, the mixture was concentrated by rotary evaporation and 100 mg (0.25 mmol) of 3-(3-amino-4-trifluoromethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione dissolved in 7.5 ml of methylene chloride were added. After addition of 31 mg (0.25 mmol) of DMAP, the mixture was stirred at RT for 7 h. For workup, the mixture was concentrated and the remaining residue was purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.01% TFA). The 90 mg of FMOC derivative (TFA salt) remaining after freeze-drying of the fraction of value were deprotected by stirring in a 20% solution of piperidine in DMF for 1 hour. The end product was obtained by concentration by rotary evaporation and again by preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.01% TFA).

Yield: 38 mg of white solid (TFA salt)

M+H+ measured = 554

LC/MS retention time [min] = 1.13

Example 121

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-(S)-piperidine-2-carboxamide

prepared as described for example 120

M+H+ measured = 506

LC/MS retention time [min] = 0.97

Example 122

3-[3,3-Dimethyl-1-((R)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione

prepared as described for example 120

M+H+ measured = 524

LC/MS retention time [min] = 1.1

Example 123

3-[3,3-Dimethyl-1-((S)-piperidine-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione

prepared as described for example 120

M+H+ measured = 476

LC/MS retention time [min] = 0.96

Example 124

3-[3,3-Dimethyl-1-((R)-piperidine-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione

prepared as described for example 120

M+H+ measured = 476

LC/MS retention time [min] = 0.96

Example 125

3-[1-(1-tert-Butylazetidine-2-carbonyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione

prepared as described for example 120

M+H+ measured = 504

LC/MS retention time [min] = 1.08

Example 126

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-(R)-piperidine-2-carboxamide

prepared as described for example 120

M+H+ measured = 506

LC/MS retention time [min] = 0.97

Example 127

(R)-2-Amino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-2-phenylacetamide

prepared as described for example 120
M+H+ measured = 528
LC/MS retention time [min] = 1.09

Example 128
(S)-2-Amino-3-cyclohexyl-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]propionamide
prepared as described for example 120
M+H+ measured = 548
LC/MS retention time [min] = 1.25

Example 129
(R)-2-Amino-3-cyclohexyl-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]propionamide
prepared as described for example 120
M+H+ measured = 548
LC/MS retention time [min] = 1.23

Example 130
N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-3-methylamino-3-phenylpropionamide
prepared as described for example 120
M+H+ measured = 556
LC/MS retention time [min] = 1.09

Example 131
(R)-2-Amino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-3-phenylpropionamide
prepared as described for example 120
M+H+ measured = 542
LC/MS retention time [min] = 1.09

Example 132
N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-1-tert-butylazetidine-2-carboxamide
prepared as described for example 120
M+H+ measured = 534
LC/MS retention time [min] = 1.04

Example 133
3-[3,3-Dimethyl-1-((S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 120
M+H+ measured = 524
LC/MS retention time [min] = 1.1

Example 134
N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamide; compound with trifluoroacetic acid
prepared as described for example 120
M+H+ measured = 554
LC/MS retention time [min] = 1.1

Example 135
N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-2-amino-4-methylpentamide; compound with trifluoroacetic acid
prepared as described for example 120
M+H+ measured = 508
LC/MS retention time [min] = 1.09

Example 136
3-[3,3-Dimethyl-1-(2-morpholin-4-ylacetyl)-2,3-dihydro-

1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

a) 3-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione

7.26 g (36.7 mmol) of diphosgene were initially charged at -20°C in 80 ml of 1,2-dichloroethane, and 3.0 g (14.5 mmol) of 1-(6-amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydroindol-1-yl)ethanone, dissolved in 80 ml of 1,2-dichloroethane, were added dropwise. After stirring at RT for 2 h and reflux for 1 h, the mixture was concentrated fully. The remaining residue was dissolved in 80 ml of THF, added to a solution of 3.06 g (14.7 mmol) of methyl 2-methyl-2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]propionate in 80 ml of THF, and heated under reflux for 8 h. The residue remaining after evaporation was purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA). Yield: 4.69 g.

b) 3-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione

1.9 g (3.65 mmol) of the above compound were dissolved in 8 ml of dioxane and 8 ml of 2N HCl, and the mixture was heated in a microwave at 120°C for 15 min. Subsequently, the mixture was concentrated, taken up with sodium carbonate solution, extracted with ethyl acetate, dried and concentrated by rotary evaporation. Yield: 1.3 g.

c) 440 mg (1.2 mmol) of 3-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione were dissolved in 5 ml of 1,2-dichloroethane and cooled to -20°C, and a solution of 163 mg (1.44 mmol) of chloroacetyl chloride dissolved in 5 ml of 1,2-dichloroethane was added dropwise.
The crude product remaining after concentration was used for the subsequent reactions without further purification.

d) 3-[3,3-dimethyl-1-(2-morpholin-4-ylacetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione

120 mg (approx. 0.3 mmol) of the above crude product were dissolved in 2.5 ml of 1,2-dichloroethane, added to a solution of 0.9 mmol of morpholine in 1,2-dichloroethane and stirred at 60°C for 2 h. Subsequently, the mixture was poured onto ice-water, extracted with methylene chloride, dried and concentrated. The remaining residue was purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA).
Yield: 15 mg
M+H+ measured = 492
LC/MS retention time [min] = 0.95

Example 137
3-[3,3-Dimethyl-1-(2-thiomorpholin-4-ylacetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of thiomorpholine instead of morpholine.
M+H+ measured = 508
LC/MS retention time [min] = 0.99

Example 138
3-[3,3-Dimethyl-1-(2-piperidin-1-ylacetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of piperidine instead of morpholine.
M+H+ measured = 490
LC/MS retention time [min] = 1

Example 139
3-{3,3-Dimethyl-1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of 1-

methylpiperazine instead of morpholine.
M+H+ measured = 505
LC/MS retention time [min] = 0.92

Example 140
3-{1-[2-(3,5-Dimethylpiperazin-1-yl)acetyl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of 2,6-dimethylpiperazine instead of morpholine.
M+H+ measured = 519
LC/MS retention time [min] = 0.89

Example 141
3-{3,3-Dimethyl-1-[2-(4-methylperhydro-1,4-diazepin-1-yl)acetyl]-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of N-methylhomopiperazine instead of morpholine.
M+H+ measured = 519
LC/MS retention time [min] = 0.81

Example 142
3-[3,3-Dimethyl-1-[2-pyrrolidin-1-ylacetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of pyrrolidine instead of morpholine.
M+H+ measured = 476
LC/MS retention time [min] = 0.81

Example 143
3-[1-(2-Diethylaminoacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of

diethylamine instead of morpholine.
M+H+ measured = 478
LC/MS retention time [min] = 0.97

Example 144
3-(1-{2-[((S)-1-Ethylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]acetyl}-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of (S)-(-)-2-aminomethyl-1-ethylpyrrolidine instead of morpholine.
M+H+ measured = 533
LC/MS retention time [min] = 0.88

Example 145
3-(1-{2-[((R)-1-Ethylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]acetyl}-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of (R)-(+)-1-ethyl-2-aminomethylpyrrolidine instead of morpholine.
M+H+ measured = 533
LC/MS retention time [min] = 0.89

Example 146
3-[1-(2-Cyclopropylaminoacetyl)-3,3-dimethyl-2,3,-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of cyclopropylamine instead of morpholine.
M+H+ measured = 462
LC/MS retention time [min] = 0.95

Example 147
3-[1-(2-Cyclopentylaminoacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of

cyclopentylamine instead of morpholine.
M+H+ measured = 490
LC/MS retention time [min] = 1.06

Example 148
3-[1-(2-Cyclohexylaminoacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of cyclohexylamine instead of morpholine.
M+H+ measured = 504
LC/MS retention time [min] = 1.19

Example 149
3-[1-(2-Hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ylacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydo-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of octahydro-pyrrolo[1,2-A]pyrazine instead of morpholine.
M+H+ measured = 531
LC/MS retention time [min] = 0.99

Example 150
3-{1-[2-(3-Dimethylamino-2,2-dimethylpropylamino)acetyl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of N,N-dimethylneopentanamide instead of morpholine.
M+H+ measured = 535
LC/MS retention time [min] = 0.85

Example 151
3-{1-[2-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)acetyl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of

isopropylpiperazine instead of morpholine.
M+H+ measured = 533
LC/MS retention time [min] = 1

Example 152
3-[3,3-Dimethyl-1-(2-perhydro-1,4-oxazepin-1-ylacetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of homomorpholine hydrochloride and Hünig's base instead of morpholine.
M+H+ measured = 506
LC/MS retention time [min] = 0.94

Example 153
3-{1-[2-((S)-3-Dimethylaminopyrrolidin-1-yl)acetyl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of (3S)-(-)-3-(dimethylamino)pyrrolidine instead of morpholine.
M+H+ measured = 519
LC/MS retention time [min] = 0.85

Example 154
3-[1-(2-tert-Butylaminoacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of tert-butylamine instead of morpholine.
M+H+ measured = 478
LC/MS retention time [min] = 1.02

Example 155
3-{3,3-Dimethyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethylamino)acetyl]-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione

prepared as described for example 136 by use of trifluoroethylamine instead of morpholine.
M+H+ measured = 504
LC/MS retention time [min] = 1.11

Example 156
3-[1-(2-Dimethylaminoacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of dimethylamine (2M in THF) instead of morpholine.
M+H+ measured = 450
LC/MS retention time [min] = 0.98

Example 157
3-[1-(2-Isopropylaminoacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of isopropylamine instead of morpholine.
M+H+ measured = 464
LC/MS retention time [min] =0.97

Example 158
3-[1-(2-Cyclobutylaminoacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of cyclobutylamine instead of morpholine.
M+H+ measured = 476
LC/MS retention time [min] = 0.99

Example 159
3-{1-[2-(2-Amino-2-methylpropylamino)acetyl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione

prepared as described for example 136 by use of 1,2-diamino-2-methylpropane instead of morpholine.
M+H+ measured = 493
LC/MS retention time [min] = 0.87

Example 160
3-{1-[2-((R)-3-Dimethylaminopyrrolidine-1-yl)acetyl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of (3R)-(+)-3-(dimethylamino)pyrrolidine instead of morpholine.
M+H+ measured = 519
LC/MS retention time [min] = 0.89

Example 161
3-(3,3-Dimethyl-1-{2-[methyl(1-methylpyrrolidin-3-yl)amino]acetyl}-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of N,N-dimethyl-3-aminopyrrolidine instead of morpholine.
M+H+ measured = 519
LC/MS retention time [min] = 0.85

Example 162
3-(1-{2-[1-Hydroxycyclopropylmethyl)amino]acetyl}-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of 1-(aminomethyl)cyclopropanol instead of morpholine.
M+H+ measured = 492
LC/MS retention time [min] = 0.97

Example 163
2-{2-[6-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-2-oxoethylamino}acetamide

prepared as described for example 136 by use of glycinamide hydrochloride and Hünig's base instead of morpholine.
M+H+ measured = 479
LC/MS retention time [min] = 0.95

Example 164
3-[1-(2-Azetidin-1-ylacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 by use of azetidine instead of morpholine.
M+H+ measured = 462
LC/MS retention time [min] = 0.94

Example 165
3-(3,3-Dimethyl-1-[2-(pyrrolidin-3-ylamino)acetyl]-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione; compound
prepared as described for example 136 by use of 3-amino-1-N-BOC-pyrrolidine instead of morpholine. and subsequent detachment of the BOC group with 2N HCl.
M+H+ measured = 491
LC/MS retention time [min] = 0.87

Example 166
N-(Piperidin-4-yl)-6-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydroindole-1-carboxamide
1.00 g (2.74 mmol) of 3-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione were dissolved in 10 ml of THF, and a solution of 609 mg (2.74 mmol) of 4-isocyanato-trifluoroacetylpiperidine in 10 ml of THF was added dropwise, partly reacted. After heating under reflux for 5 h, the mixture was concentrated, the remaining residue

was taken up in 2 ml of dioxane/2N HCl (1:1), and heated in a microwave at 120°C for 15 min. For workup, the mixture was concentrated and the remaining residue was purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA). After release of the base by treating with sodium hydrogencarbonate solution, 240 mg of the title compound remain.
From unhydrolysed intermediate compound obtained analogously to the above preparation method, pure N-(piperidin-4-yl)-6-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydroindole-1-carboxamide were obtained by preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA).
M+H+ measured = 491
LC/MS retention time [min] = 0.96

Example 167
3-[3,3-Dimethyl-1-(pyridine-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione
100 mg (0.27 mmol) of 3-[3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione were dissolved in 5 ml of dichloromethane, 107 mg (0.82 mmol) of Hünig's base and 73 mg (0.41 mmol) of picolinyl chloride hydrochloride were added, and the mixture was stirred at RT for 15 h. For workup, the mixture was concentrated and the remaining residue was purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA). After release of the base by treating with sodium hydrogencarbonate solution, 22 mg of the title compound remain.
M+H+ measured = 470
LC/MS retention time [min] = 1.2

Example 168
3-[3,3-Dimethyl-1-(pyridine-3-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-

indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 167
M+H+ measured = 470
LC/MS retention time [min] = 1.02

Example 169
5,5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-3-{3-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-4-trifluoromethoxyphenyl}imidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 96
M+H+ measured = 486
LC/MS retention time [min] = 0.95

Example 170
1-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-3-[1-(2,2,2-trifluoroacetyl)piperdin-4-yl]urea; compound with trifluoroacetic acid
prepared as described for example 166
M+H+ measured = 617
LC/MS retention time [min] = 1.33

Example 171
1-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxyphenyl]-3-piperidin-4-ylurea
prepared as described for example 166
M+H+ measured = 521
LC/MS retention time [min] = 0.94

Example 172
3-[1-(2-Dimethylamino-2-phenylacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136c) by use of

chlorophenylacetyl chloride, dimethylamine in 1,2-dichloroethane as a solvent
M+H+ measured = 526
LC/MS retention time [min] = 1.06

Example 173
3-[1-(2-Azetidin-1-yl-2-phenylacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136c) by use of chlorophenylacetyl chloride in 1,2-dichloroethane as a solvent
M+H+ measured = 538
LC/MS retention time [min] = 1.11

Example 174
3-[1-(2-Isopropylamino-2-phenylacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136c) by use of chlorophenylacetyl chloride in 1,2-dichloroethane as a solvent
M+H+ measured = 540
LC/MS retention time [min] = 1.13

Example 175
3-[1-(2-Cyclopropylamino-2-phenylacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136c) by use of chlorophenylacetyl chloride in 1,2-dichloroethane as a solvent
M+H+ measured = 538
LC/MS retention time [min] = 1.12

Example 176

3-[1-(2-Cyclobutylamino-2-phenylacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione

prepared as described for example 136c) by use of chlorophenylacetyl chloride in 1,2-dichloroethane as a solvent

M+H+ measured = 552

LC/MS retention time [min] = 1.16

Example 177

3-[1-(2-Cyclopentylamino-2-phenylacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione

prepared as described for example 136c) by use of chlorophenylacetyl chloride in 1,2-dichloroethane as a solvent

M+H+ measured = 566

LC/MS retention time [min] = 1.19

Example 178

3-[3,3-Dimethyl-1-(pyridine-2-sulphonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione

100 mg (0.27 mmol) of 3-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione were initially charged in 1 ml of pyridine, and 88 mg (0,41 mmol) of 2-pyridylsulphonyl chloride hydrochloride were added. For workup, the mixture was concentrated fully and the residue purified by flash chromatography (100 g of silica gel/95:5 CH2Cl1:CH3OH).

Yield: 80 mg

M+H+ measured = 506

LC/MS retention time [min] = 1.28

Example 179

3-[3,3-Dimethyl-1-(pyridine-3-sulphonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 178
M+H+ measured = 506
LC/MS retention time [min] = 1.27

Example 180
3-[3,3-Dimethyl-1-pyridin-2-ylmethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 96 by reaction of 3-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione with 2-bromomethylpyridine
M+H+ measured = 456
LC/MS retention time [min] = 1.05

Example 181
3-[1-(1-Cyclohexylazetidin-3-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 96 by reaction of 3-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethylimidazolidine-2,4-dione with 1-cyclohexylazetidin-3-yl methanesulphonate oxalate
M+H+ measured = 502
LC/MS retention time [min] = 1.16

Example 182
N-(1-Cyclopropylpiperidin-4-yl)-6-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydroindole-1-carboxamide
50 mg (0.1 mmol) of 1-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-

phenyl}-3-piperidin-4-ylurea were dissolved in 2 ml of methanol, 1 g of molecular sieve (4Å), 53 mg of glacial acetic acid, 77 mg (0.44 mmol) of [(1-ethoxycyclopropyl)oxy]trimethylsilane and 17 mg (0.26 mmol) of sodium cyanatoborohydride were added, and the mixture was heated under reflux for 1 h. Subsequently, the mixture was filtered and concentrated, and the remaining residue was purified by flash chromatography (silica gel, 95:5 methylene chloride/methanol).
Yield: 22 mg
M+H+ measured = 531
LC/MS retention time [min] = 1.08

Example 183

N-(1-Methylpiperidin-4-yl)-6-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydroindole-1-carboxamide

prepared as described for example 182 by use of formaldehyde (37% in water) instead of [(1-ethoxycyclopropyl)oxy]trimethylsilane
M+H+ measured = 505
LC/MS retention time [min] = 1.07

Example 184

N-(1-Ethylpiperidin-4-yl)-6-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydroindole-1-carboxamide

prepared as described for example 182 by use of acetaldehyde instead of [(1-ethoxycyclopropyl)oxy]trimethylsilane
M+H+ measured = 519
LC/MS retention time [min] = 0.99

Example 185

N-(1-Isobutylpiperidin-4-yl)-6-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-

dihydroindole-1-carboxamide
prepared as described for example 182 by use of isobutyraldehyde instead of [(1-ethoxycyclopropyl)oxy]trimethylsilane
M+H+ measured = 547

Example 186
N-(1-Isopropylpiperidin-4-yl)-6-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethylimidazolidin-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydroindole-1-carboxamide
prepared as described for example 182 by use of acetone instead of [(1-ethoxycyclopropyl)oxy]trimethylsilane
M+H+ measured = 533
LC/MS retention time [min] = 1.01

Example 187
N-(Piperidin-4-ylamide)-6-[3-(2-aminopyrimidin-4-ylmethyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydroindole-1-carboxamide
a) 3-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-(2-methylsulphanylpyrimidin-4-ylmethyl)imidazolidine-2,4-dione
2.40 g (7.6 mmol) of 1-(6-amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydroindol-1-yl)ethanone were initially charged in 10 ml of DMF, 2.72 g (8.36 mmol) of caesium carbonate were added, and the mixture was stirred at RT for 30 min. Subsequently, 6.66 g (9.12 mmol) of 4-bromomethyl-2-methylthiopyrimidine (30% in THF) were added and the mixture was stirred at RT for 15 h. For workup, the mixture was filtered with suction from the precipitate and concentrated, and the remaining residue was purified by flash chromatography (silica gel, 95:5 methylene chloride/methanol).
Yield 3.5 g
b) 3-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-(2-methanesulphonylpyrimidin-4-ylmethyl)-5,5-

dimethylimidazolidine-2,4-dione
3.5 g (7.72 mmol) of 3-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-(2-methylsulphanylpyrimidin-4-ylmethyl)imidazolidine-2,4-dione were dissolved in 50 ml of methylene chloride, and a solution of 4.65 g (23.1 mmol) of m-chloroperbenzoic acid (85%) in 10 ml of methylene chloride was added gradually. After a total of 15 h at RT, the mixture was concentrated and the remaining residue was purified by flash chromatography (silica gel, 95:5 methylene chloride/methanol).
Yield 3.7 g
c) 1-(2-aminopyrimidin-4-ylmethyl)-3-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione
3.7 g (7.62 mmol) of 3-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-(2-methanesulphonylpyrimidin-4-ylmethyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione were dissolved in 10 ml of dioxane, 10 ml of aqueous ammonia solution (33%) were added, and the mixture was heated in a microwave at 120°C for 20 minutes. Subsequently, the mixture was concentrated and the remaining crude 3-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1-(2-methanesulphonylpyrimidin-4-ylmethyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione (3.7 g) was heated in a microwave with 5 ml of dioxane and 5 ml of 2 N HCl at 120°C for 20 min. For workup, the mixture was concentrated, taken up in sodium carbonate solution, extracted with ethyl acetate, dried and concentrated. The remaining residue was purified by flash chromatography (silica gel, 95:5 methylene chloride/methanol).
Yield 1.7 g
d) N-piperidin-4-yl-6-[3-(2-aminopyrimidin-4-ylmethyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydroindole-1-carboxamide
200 mg (0.53 mmol) of 1-(2-aminopyrimidin-4-ylmethyl)-3-

(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione were dissolved in 3 ml of THF, and a solution of 118 mg (0.53 mmol) of 4-isocyanatotrifluoroacetylpiperidine in 3 ml of THF was added. After stirring at RT for 1 h, the mixture is concentrated and taken up in 3 ml of dioxane and 3 ml of 2 N HCl, and the mixture is heated in a microwave at 120°C for 15 min. For workup, the mixture was concentrated and the remaining residue was purified by means of preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% TFA). After release of the base by treating with sodium hydrogencarbonate solution, 60 mg of the title compound were obtained.
M+H+ measured = 507
LC/MS retention time [min] = 0.98

Example 188
1-(2-Aminopyrimidin-4-ylmethyl)-3-[1-(2-tert-butylaminoacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136
M+H+ measured = 494
LC/MS retention time [min] = 1.01

Example 189
1-(2-Aminopyrimidin-4-ylmethyl)-3-[1-(2-azetidin-1-ylacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136
M+H+ measured = 478
LC/MS retention time [min] = 1.01

Example 190
1-(2-Aminopyrimidin-4-ylmethyl)-3-[1-(2-cyclopropylaminoacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione

prepared as described for example 136
M+H+ measured = 478
LC/MS retention time [min] = 0.96

Example 191
1-(2-Aminopyrimidin-4-ylmethyl)-3-[1-(2-cyclopentylaminoacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136
M+H+ measured = 506
LC/MS retention time [min] = 1.05

Example 192
1-(2-Aminopyrimidin-4-ylmethyl)-3-[3,3-dimethyl-1-(pyridine-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 167
M+H+ measured = 486
LC/MS retention time [min] = 1.23

Example 193
1-(2-Aminopyrimidin-4-ylmethyl)-3-[1-(2-azetidin-1-yl-2-phenylacetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 136 c) by use of chlorophenylacetyl chloride in 1,2-dichloroethane as a solvent.
M+H+ measured = 554
LC/MS retention time [min] = 1.15

Example 194
1-(2-Aminopyrimidin-4-ylmethyl)-3-[3,3-dimethyl-1-(pyridine-3-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 167
M+H+ measured = 486
LC/MS retention time [min] = 1.07

Example 195
1-(2-Aminopyrimidin-4-ylmethyl)-3-[3,3-dimethyl-1-((S)-piperidine-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 120
M+H+ measured = 492
LC/MS retention time [min] = 1.05

Example 196
1-(2-Aminopyrimidin-4-ylmethyl)-3-[3,3-dimethyl-1-((R)-piperidine-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 120
M+H+ measured = 492
LC/MS retention time [min] = 1.01

Example 197
1-(2-Aminopyrimidin-4-ylmethyl)-3-[3,3-dimethyl-1-((R)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 120
M+H+ measured = 540
LC/MS retention time [min] = 1.16

Example 198
1-(2-Aminopyrimidin-4-ylmethyl)-3-[3,3-dimethyl-1-((S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione
prepared as described for example 120
M+H+ measured = 540
LC/MS retention time [min] = 1.23

Example 199

3-[1-(2-Dimethylamino-acetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

To a solution of 50 mg 3-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione in 1 ml 1,2-dichloroethane 0.04 ml ethyl-diisopropyl-amine and 13.7 mg chloroacetylchloride were added at 0°C. After stirring for 1 hour at 0°C 5.5 mg dimethyl-amine were added and the reaction mixture was stirred for 2 days at room temperature. After removing 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). After lyophilization of the solution the resulting crude product was purified in addition by flash chromatography on silica gel with a dichloro-methane/methanol gradient. The fractions containing the product were evaporated to yield a white solid.

Yield: 3 mg

M+H+ measured = 500

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.98 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.83 (t, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.19 (d, 1H); 5.25 (s, 2H); 3.93 (s, 2H); 2.65 (m, 2H); 2.60-2.40 (s, 6H); 1.44 (s, 6H); 1.35 (s, 6H)

Example 200

3-{3,3-Dimethyl-1-[2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-acetyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

To a solution of 100 mg 3-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione in 2 ml 1,2-dichloroethane in a process vial 0.08 ml ethyl-diisopropyl-amine and 27.2 mg chloroacetylchloride were added at 0°C. After stirring

for 1 hour at 0°C 119.4 mg 2,2,2-trifluoro-ethylamine were added. The resulting mixture was stirred for 1 hour at room temperature and then further 119.4 mg 2,2,2-trifluoro-ethylamine were added. The vial was sealed with a teflon septum and placed in the microwave cavity. The reaction mixture was stirred for 15 minutes at 100°C by microwave-assisted heating (Emrys Optimizer, Personal Chemistry). After further 15 minutes stirring at 150°C the solution was heated for 1 hour at 150°C. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by preparative HPLC (C18 reverse phase column, elution with a water/acetonitrile gradient with 0.1% trifluoracetic acid). Lyophilization of the solution yielded a white solid.
Yield : 39 mg
M+H+ measured = 554
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.96 (d, 1H); 8.33 (d, 1H); 8.14 (m, 2H); 7.90 (t, 1H); 7.75 (m, 2H); 7.42 (d, 1H); 7.16 (d, 1H); 5.21 (s, 2H); 3.88 (s, 2H); 3.80 (s,2H); 3.55 (m, 2H); 1.46 (s, 6H); 1.35 (s, 6H)

Example 201

3-{3,3-Dimethyl-1-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

To a solution of 70 mg 3-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione in 2 ml 1,2-dichloroethane in a process vial 0.06 ml ethyl-diisopropyl-amine and 13.5 mg chloroacetylchloride were added at 0°C. After stirring for 1 hour at 0°C 33.9 mg 1-methyl-piperazine were added. The resulting mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by preparative HPLC (C18 reverse phase column, elution with a water/acetonitrile gradient with 0.1% trifluoracetic

acid). Lyophilization of the solution yielded a white solid.

Yield : 65 mg

M+H+ measured = 555

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.90 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.11 (m, 2H); 7.85 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.16 (dd, 1H); 5.17 (s, 2H); 3.94 (s, 2H); 3.90-3.30 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 2.79 (s, 3H); 2.68 (m, 2H); 1.44 (s, 6H); 1.35 (s, 6H)

Example 202

3-[1-(2-Cyclopentylamino-acetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The following compounds were prepared in analogy to example 201 by using the corresponding amines instead of 1-methyl-piperazine. Further 0.1 ml of the corresponding amines were added and the reaction mixtures were stirred for 15 minutes at 100°C by microwave-assisted heating (Emrys Optimizer, Personal Chemistry). The product was obtained as its trifluoroacetic salt.

Yield: 45 mg

M+H+ measured = 540

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.95 (m, 2H); 8.90 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.72 (t, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.25 (dd, 1H); 5.17 (s, 2H); 4.20 (t, 2H); 3.97 (s, 2H); 3.00 (m, 2H); 1.70 (m, 4H); 1.55 (m, 2H); 1.44 (s, 6H); 1.38 (s, 6H)

Example 203

3-[1-(2-Isopropylamino-acetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The product was obtained as its trifluoroacetic salt.

Yield: 43 mg

M+H+ measured =
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.90 (d, 1H); 8.79 (m, 2H); 8.28 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.72 (t, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.25 (dd, 1H); 5.17 (s, 2H); 4.19 (t, 2H); 4.00 (s, 2H); 3.37 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.38 (s, 6H); 1.28 (d, 6H)

Example 204

3-{3,3-Dimethyl-1-[2-(pyrrolidin-3-ylamino)-acetyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

In addition the reaction mixture was stirred for further 15 minutes at 100°C by microwave-assisted heating (Emrys Optimizer, Personal Chemistry). After lyophilization the residue was dissolved in 2 ml of a 8 N solution of hydrochloric acid in methanol and stirred for 1 hour at room temperature. After removal of the solvent under reduced pressure the residue was dissolved in a mixture of 2 ml water and 1 ml acetonitrile. Lyophilization of the resulting mixture yielded a white foam. The product was obtained as its hydrochloric salt.
Yield: 19 mg
M+H+ measured = 541
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9.90-9.25(m, 4H); 8.98 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.19 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.80 (m, 2H); 7.48 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 5.13 (s, 2H); 4.29 (m, 2H); 3.96 (m, 3H); 3.70-3.30 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.46 (s, 6H); 1.39 (s, 6H)

Example 205

3-{1-[2-(2-Dimethylamino-ethylamino)-acetyl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

After lyophilization the crude product was partitioned between 5 ml ethyl acetate and 5 ml of a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate. The organic layer was dried over sodium sulphate. After removing of the solvent under reduced pressure the residue was purified in addition by flash chromatography on silica gel with a dichloro-methane/methanol/water/triethylamine gradient. The fractions containing the product were evaporated to yield a white solid.
Yield: 9.5 mg
M+H+ measured = 543
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.89 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.82 (t, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.13 (d, 1H), 5.13 (s, 2H); 3.89 (s, 2H); 3.52 (d, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.36 (t, 2H); 2.17 (s, 6H); 1.43 (s, 6H); 1.33 (s, 6H)

Example 206

3-{3,3-Dimethyl-1-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-acetyl]-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl}- 5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

After lyophilization the crude product was purified in addition by flash chromatography on silica gel with a dichloro-methane/methanol/water/triethylamine gradient. The fractions containing the product were evaporated to yield a white solid.
Yield: 2 mg
M+H+ measured = 569
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.89 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.82 (t, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.15 (d, 1H), 5.14 (s, 2H); 3.93 (s, 2H); 3.60 (m, 2H); 3.52 (s, 1H); 3.32 (s, 3H); 2.85 (m, 2H); 2.28 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.43 (s, 6H); 1.34 (s, 6H)

Example 207a

3,3-Dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-1*H*-indole

2 g 1-(3,3-dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone were dissolved in a mixture of 6 ml dioxane and 6 ml of an aqueous 2 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 removal of the solvent under reduced pressure the residue was treated with an aqueous saturated solution of sodium 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.

Yield: 1.7 g

M+H+ measured = 193

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): d = 7.43 (dd, 1H); 7.19 (m, 2H); 6.15 (s, 1H); 3.35-3.25 (s, 2H); 1.25 (s, 6H)

Example 207b

4-(3,3-Dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*- butyl ester

A process vial with a suspension of 1 g 3,3-dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-1*H*-indole, 1.59 g 4-bromomethyl-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester and 1.17 g potassium *tert*-butoxide in 10 ml *N,N*-dimethylformamide was sealed with a teflon septum and placed in the microwave cavity. The reaction mixture was stirred for 15 minutes at 100°C by microwave-assisted heating (Emrys Optimizer, Personal Chemistry). After removal of the solvent under reduced pressure the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a n-heptane/ ethylacetate gradient. The fractions containing the product were combined and evaporated to yield a white

solid.
Yield: 0.24 g
M+H+ measured = 388
1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): d = 7.44 (m, 1H); 7.19 (m, 2H); 3.95 (m, 2H); 3.27 (s, 2H); 3.05 (d, 2H); 2.70 (m, 2H); 1.83 (m, 1H); 1.65 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.28 (s, 6H); 1.10 (m, 2H)

Example 207c

4-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert- butyl ester

A mixture of 240 mg 4-(3,3-dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, 20 mg of 10% palladium on carbon and 5 ml ethanol was stirred for 3 hours under 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: 216 mg
M+H+ measured = 360
1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): d = 6.59 (d, 1H); 5.80 (d, 1H); 5.73 (s, 1H); 4.61 (s, 2H); 3.95 (m, 2H); 3.00 (s, 2H); 2.79 (d, 2H); 2.70 (m, 2H); 1.72 (m, 3H); 1.39 (s, 9H); 1.15 (s, 6H); 1.05 (m, 2H)

Example 207d

4-[6-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3- dihydro-indol-1-ylmethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of 50 mg 4-(6-amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert- butyl ester in 5 ml tetrahydrofuran 0.05 ml ethyl-diisopropyl-amine and 28 mg 4-nitrophenyl chloroformate were added and the mixture was stirred for 2 hours at

room temperature. Afterwards 36 mg 2-methyl-2-[(quinolin-4-ylmethyl)-amino]-propionic acid methyl ester were added to the reaction mixture. After 16 hours stirring at room temperature the solvent 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. Yield: 25 mg

M+H+ measured = 612

1H-NMR (250 MHz, DMSO/TMS): d = 8.97 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 7.91 (t, 1H); 7.79 (t, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 6.60 (d, 1H); 6.51 (s, 1H); 5.19 (s, 2H); 4.20-3.80 (m, 2H); 3.17 (s, 2H); 2.93 (d, 2H); 2.75 (m, 2H); 1.73 (m, 3H); 1.43 (s, 6H); 1.38 (s, 9H); 1.26 (s, 6H); 1.07 (m, 2H)

Example 208

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

A solution of 25 mg 4-[6-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 2 ml of a 8 N solution of hydrochloric acid in methanol was stirred for 1 hour at room temperature. After 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, that was partitioned between 2 ml of a satured aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and 2 ml ethyl acetate. The organic layer was dried over sodium sulfate. After filtration the solvent was removed under reduced pressure. The residue

was dissolved in a mixture of 1 ml acetonitrile and 2 ml water. After addition of 0.01 ml of a 1 N solution of hydrochloric acid the resulting solution was lyophilized to yield a white foam. The product was obtained as its hydrochloric salt.
Yield: 15 mg
M+H+ measured = 512
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.95 (d, 1H); 8.73 (m, 1H); 8.50 (m, 1H); 8.33 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 7.90 (t, 1H); 7.76 (t, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.10 (d, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.55 (d, 1H); 5.19 (s, 2H); 3.30 (m, 2H); 3.17 (s, 2H); 2.95 (d, 2H); 2.88 (m, 2H); 1.90 (m, 3H); 1.50-1.35 (m, 8H); 1.27 (s, 6H)

General procedure for the preparation of the following compounds (Example 209 to 221)
The following compounds were prepared in analogy to example 201 by using 100 mg 3-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione as starting material and 3 equivalents of the corresponding amines instead of 1-methyl-piperazine.
The reaction mixture was stirred for 1 hour at 100°C by microwave-assisted heating (Emrys Optimizer, Personal Chemistry). After purification the residue was partitioned between 5 ml of a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and 5 ml ethyl acetate. The organic layer was dried over sodium sulfate. After filtration the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in a mixture of 1 ml acetonitrile and 2 ml water and lyophilized.

Example 209

***cis* /*trans*-3-{1-[2-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-acetyl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl}- 5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione**

This title compound was purified in addition by flash chromatography on silica gel with a dichloromethane/methanol/water/triethylamine gradient. The fractions containing the product were combined and evaporated to yield a white solid.

Yield: 35.5 mg

M+H+ measured = 569

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.88 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.08 (m, 2H); 7.82 (t, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.13 (dd, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.05 (s, 2H); 3.23 (s, 2H); 2.73 (m, 4H); 1.67 (t, 2H); 1.44 (s, 6H); 1.33 (s, 6H); 0.91 (d, 6H)

Example 210

3-[1-(2-Diethylamino-acetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1- quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Yield: 50 mg

M+H+ measured = 528

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.88 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.08 (m, 2H); 7.82 (t, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.12 (dd, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.05 (s, 2H); 3.36 (s, 2H); 2.60 (q, 4H); 1.44 (s, 6H); 1.33 (s, 6H); 1.01 (t, 6H)

Example 211

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

Yield: 19.5 mg

M+H+ measured = 526

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.88 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.08 (m, 2H); 7.82 (t, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.60 (d,

1H); 7.39 (d, 1H); 7.12 (dd, 1H); 5.15 (s, 2H); 3.98 (s, 2H); 3.43 (s, 2H); 2.60 (m, 4H); 1.72 (m, 4H); 1.44 (s, 6H); 1.34 (s, 6H)

Example 212

***(S)*-3-(1-{2-[(1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]-acetyl}-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione**

The title compound was purified in addition by flash chromatography on silica gel with a dichloromethane/methanol/water/triethylamine gradient. The fractions containing the product were evaporated to yield a white solid.

Yield: 30.5 mg

M+H+ measured = 583

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.88 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.82 (t, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.13 (dd, 1H); 5.15 (s, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.50 (q, 2H); 3.05 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.14 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.64 (m, 3H); 1.46 (s, 6H); 1.35 (s, 6H); 1.24 (m, 2H); 1.04 (t, 3H); 0.86 (m, 1H)

Example 213

3-[1-(2-Cyclopropylamino-acetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Yield: 46 mg

M+H+ measured = 512

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.88 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.82 (t, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.13 (dd, 1H); 5.15 (s, 2H); 3.91 (s, 2H); 3.53 (s, 2H); 2.25 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.35 (s, 6H); 0.37 (m, 2H); 0.26 (m, 2H)

Example 214

3-[1-(2-Cyclobutylamino-acetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1- quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Yield: 18.8 mg

M+H+ measured = 526

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.88 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.08 (m, 2H); 7.82 (t, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.14 (d, 1H); 5.15 (s, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.44 (s, 2H); 3.25 (m, 1H); 2.08 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 1.64 (m, 1H); 1.55 (m, 1H); 1.43 (s, 6H); 1.34 (s, 6H)

Example 215

3-[1-(2-Cyclohexylamino-acetyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl]-5,5-dimethyl-1- quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Yield: 50.8 mg

M+H+ measured = 554

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.88 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.82 (t, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 5.14 (s, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.50 (s, 2H); 2.37 (m, 1H); 1.83 (m, 2H); 1.68 (m, 2H); 1.55 (m, 1H); 1.43 (s, 6H); 1.34 (s, 6H); 1.19 (m, 4H); 1.05 (m, 2H)

Example 216

***(R)*-3-{1-[2-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-acetyl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6- yl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione**

The title compound was purified in addition by flash chromatography on silica gel with a dichloromethane/methanol/water/triethylamine gradient. The fractions containing the product were combined and evaporated to yield a white solid.

Yield: 33.7 mg

M+H+ measured = 569

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.88 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.08 (m, 2H); 7.82 (t, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.12 (dd, 1H); 5.14 (s, 2H); 3.97 (s, 2H); 3.35-3.30 (s, 2H); 2.73 (m, 3H); 2.60 (m, 1H); 2.10 (s, 6H); 1.84 (m, 1H); 1.60 (m, 1H); 1.43 (s, 6H); 1.32 (s, 6H); 0.85 (m, 1H)

Example 217

3-{1-[2-(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-acetyl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Yield: 40.4 mg

M+H+ measured = 583

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.88 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.08 (m, 2H); 7.82 (t, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.12 (dd, 1H); 5.14 (s, 2H); 4.03 (s, 2H); 3.25 (s, 2H); 2.60-2.40 (m, 9H); 1.43 (s, 6H); 1.32 (s, 6H); 0.95 (d, 6H)

Example 218

3-{3,3-Dimethyl-1-[2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-acetyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The title compound was purified in addition by flash chromatography on silica gel with a dichloromethane/methanol/water/triethylamine gradient. The fractions containing the product were combined and evaporated to yield a white solid.

Yield: 16.5 mg

M+H+ measured = 569

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.88 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.08 (m, 2H); 7.82 (t, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 5.14 (s, 2H); 4.02 (s, 2H); 3.45 (s, 2H); 2.78 (m, 4H); 2.24 (s, 3H); 1.75 (m, 2H); 1.45 (s, 6H); 1.30 (m, 10H)

Example 219

3-{1-[2-(3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-propylamino)-acetyl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The title compound was purified in addition by flash chromatography on silica gel with a dichloromethane/methanol/water/triethylamine gradient. The fractions containing the product were combined and evaporated to yield a white solid.
Yield: 30.8 mg
M+H+ measured = 585
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.88 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.80 (t, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 5.14 (s, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.48 (s, 2H); 2.39 (d, 2H); 2.21 (s, 6H); 2.12 (s, 2H); 1.89 (m, 1H); 1.43 (s, 6H); 1.33 (s, 6H); 0.85 (s, 6H)

Example 220

***(R)*-3-(1-{2-[(1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]-acetyl}-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione**

The title compound was purified in addition by flash chromatography on silica gel with a dichloromethane/methanol/water/triethylamine gradient. The fractions containing the product were combined and evaporated to yield a white solid.
Yield: 9 mg
M+H+ measured = 583
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.88 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.82 (t, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.13 (dd, 1H); 5.15 (s, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.50 (q, 2H); 3.05 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 2.40 (m ,1H); 2.14 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.64 (m, 3H); 1.46 (s, 6H); 1.35 (s, 6H); 1.24 (m, 2H); 1.04 (t, 3H); 0.86 (m, 1H)

Example 221

3-{1-[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-yl)-acetyl]-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

The following compound was prepared in analogy to example A003440050 by using 4,4-difluoro-piperidine instead of 2,6 dimethylpiperazine.

The reaction mixture was stirred for 15 minutes at 100°C by microwave-assisted heating (Emrys Optimizer, Personal Chemistry).

Yield: 55 mg

M+H+ measured = 576

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8.88 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.08 (m, 2H); 7.82 (t, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.13 (dd, 1H); 5.15 (s, 2H); 3.98 (s, 2H); 3.44 (s, 2H); 2.72 (m, 4H); 1.97 (m, 4H); 1.45 (s, 6H); 1.35 (s, 6H)

Example 222: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Tablets corresponding to the following formula were prepared:

Product of Example 9 ..... 0.2 g
Excipient for a finished tablet weighing..... 1 g
(details of the excipient: lactose, talc, starch, magnesium stearate).

Example 223: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Tablets corresponding to the following formula were prepared:

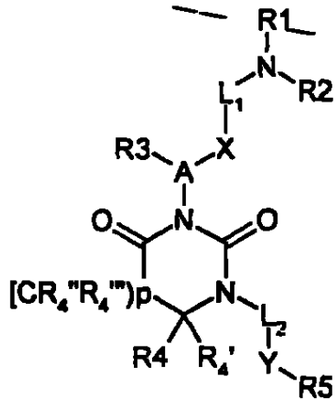
Product of Example 32..... 0.2 g
Excipient for a finished tablet weighing ..... 1 g
(details of the excipient: lactose, talc, starch, magnesium stearate).

The examples of pharmaceutical compositions 222 and 223 above illustrate the present invention, it being

understood that the same preparations may be made with other preferred products of the present invention and form part of the present invention.

Claims

1) Products of formula (I):



(I)

in which:

p represents the integers 0, 1 and 2,

A represents aryl, heteroaryl or a monocyclic or bicyclic fused carbocyclic or heterocyclic 5- to 11-membered radical, all these radicals optionally being substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R3;

X represents a single bond or the following divalent radicals: -N(R6)-; -NH-alk-; alkylene; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6)-C(O)-; -NH-CO-alk-, -N(R6)-C(O)-N(R6')-; -N(R6)-C(S)-N(R6')-; -N(R6)-C(O)O-; -N(R6)-SO2-; -N(R6)-SO2-N(R6')-; -C(O)-N(R6)-; -SO2-NR6-; and -C(O)O-;

L1 represents a single bond or the following divalent radicals: alkylene, alkenylene, alkynylene and cycloalkylene, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; phenylene and heteroarylene, these last two radicals optionally

substituted with one or more substituents chosen from the values of R8;

The radical NR1R2 is such that:

either R1 and R2, which may be identical or different, are such that:

R1 represents a hydrogen atom; alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; aryl, heteroaryl, arylalkyl and heteroarylalkyl in which each of the aromatic rings may optionally be substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8; -SO2R9; -C(O)R9; -C(O)OR9; -C(O)NR10R11, -C(S)NR10R11 and -SO2NR10R11;

and R2 represents a hydrogen atom; alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

or R1 and R2 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, NR12 and S, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

or NR1 with L1 or NR2 with L_1 together form a 4- to 10-membered heterocycle - optionally containing one or more other hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, N, NR12 and S, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or

different, chosen from the values of R7;

R3 represents a hydrogen atom; a halogen atom; hydroxyl; alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkoxy and alkylenedioxy, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; -NR13R14; -C(O)R13; -S(O)$_n$R13; -C(O)OR13; -C(O)NR15R16; -S(O)$_n$NR15R16; SF5; nitro; cyano; 4- to 7-membered heterocycloalkyl optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl, alkoxy or oxo radicals; aryl and heteroaryl, these last two radicals optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8;
being noted that when A represents a mono or bicyclic fused 11-membered radical, R3 represents in more oxo,
R4, R4', R4'' and R4''', which may be identical or different, are chosen from the values defined below for R4;

R4 represents a hydrogen atom; a halogen atom; an alkyl, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; aryl and heteroaryl, these last two radicals optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8; oxo; it being understood that two substituents from among R4, R4' and R4'' may form, with the carbon atom(s) to which they are attached, a 3- to 10-membered ring optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12;

L2 is chosen from a single bond; an alkylene; alkenylene; alkynylene; cycloalkylene; -O-; -NR17-; -C(O)- and SO2 radical;

Y represents a saturated, partially saturated or unsaturated N-heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R5;

R5 represents a hydrogen atom; a halogen atom; an alkyl, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; aryl, arylalkyl, heteroaryl and heteroarylalkyl, in which the aromatic rings are optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8; -OR18; -NR19R20; -NR19COR20; -NR19CONR19'R20; -NR19-S(O)2-R20; -NR19-S(O)2-NR19'R20; -COR18; COOR21; -CONR22R23; -S(O)nR18; -SO2NR22R23; cyano; nitro;

R6 is such that:

either R6 represents a hydrogen atom; an alkyl, alkenyl, alkynyl, acyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; aryl and heteroaryl, these last two radicals optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8;

or R6 with NR1R2 together form a 4- to 8-membered heterocycle optionally containing one or more hetero

atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

or R6 with L1 together form a 4- to 8-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R6', which may be identical to or different from R6, is chosen from the values of R6;

R7 represents a halogen atom; alkyl; cycloalkyle; cycloalkylalkyle; hydroxyl; alkoxy; cycloalkoxy; cyano; -CF3; -NR24R25; -NR26COR27; -NR26CONR26'R27; -NR26-S(O)2-R27; -NR26-S(O)2-NR26'R27; -COOR26; -COR26; -CO(NR24R25); S(O)nR26; -S(O)2NR24R25; 4- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from OH and NH2 radicals, halogen atoms, and alkyl, alkoxy or oxo radicals; aryl optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals; heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and NH2, alkyl and alkoxy radicals; phenoxy, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals;

R8, which may be identical to or different from R7, represents the same values as R7 and in addition represents halogen atoms; nitro; -OCF3; alkylenedioxy; difluoromethylenedioxy; benzyl optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals;

R9, which may be identical to or different from R6, represents the same values as R6;

R10 and R11, which may be identical to or different from each other and also which may be identical to or different from R6, are chosen from the same values as R6 and may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R12 represents a hydrogen atom; an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkylCO or alkylSO_2 radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms, OH, alkoxy and dialkylamino radicals; aryl and heteroaryl, 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;

R13, which may be identical to or different from R6, represents the same values as R6;

R14, which may be identical to or different from R13, represents the same values as R13 and also represents C(O)R28; C(O)N28R29; SO2R28 and SO2NR28R29;

R13 and R14 may optionally form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R15 and R16, which may be identical to or different from each other and also which may be identical to or different from R13, are chosen from the same values as R13 and may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R17 represents a hydrogen atom, alkyl or cycloalkyl;

R18, which may be identical to or different from R6, represents the same values as R6;

R19 and R20, which may be identical to or different from each other and also which may be identical to or different from R6, are chosen from the same values as R6 and may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may

be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R21, which may be identical to or different from R13, represents the same values as R13 and also represents hydrogen;

R22 and R23, which may be identical to or different from each other and also which may be identical to or different from R6, are chosen from the same values as R6 and may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R24 and R25, which may be identical or different, represent a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl or alkynyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH and alkoxy radicals, or alternatively R24 and R25 may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N, N-alkyl and N-C(O)alkyl, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH, alkyl, alkoxy and oxo radicals;

R26 represents a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl or alkynyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH and alkoxy radicals;

R27, which may be identical to or different from R26, represents the same values as R26;

R26 and R27 may also optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N , N-alkyl and N-C(O)alkyl, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH, alkyl, alkoxy and oxo radicals;

R28, which may be identical to or different from R26, represents the same values as R26;

R29, which may be identical to or different from R26, represents the same values as R26;

R30, which may be identical to or different from R26, represents the same values as R26;

n represents the integers 0, 1 and 2;

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

2) Products of formula (I) as defined in claim 1 in which

p represents the integers 0, 1 and 2,

A represents aryl, heteroaryl or a monocyclic or bicyclic fused carbocyclic or heterocyclic 5- to 11-membered radical, all these radicals optionally being substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R3;

X represents a single bond or the following divalent radicals: -N(R6)-; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6)-C(O)-; -N(R6)-C(O)-N(R6')-; -N(R6)-C(S)-N(R6')-; -N(R6)-C(O)O-; -N(R6)-SO2-; -N(R6)-SO2-N(R6')-; -C(O)-N(R6)-; -SO2-NR6-; and -C(O)O-;

L1 represents the following divalent radicals: alkylene, alkenylene, alkynylene and cycloalkylene, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; phenylene and heteroarylene, these last two radicals optionally substituted with one or more substituents chosen from the values of R8;

The radical NR1R2 is such that:

either R1 and R2, which may be identical or different, are such that:

R1 represents a hydrogen atom; alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; aryl, heteroaryl, arylalkyl and heteroarylalkyl in which each of the aromatic rings may optionally be substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8; -SO2R9; -C(O)R9; -C(O)OR9; -C(O)NR10R11, -C(S)NR10R11 and -SO2NR10R11;

and R2 represents a hydrogen atom; alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

or R1 and R2 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, NR12 and S, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

or NR1 with L1 or NR2 with L_1 together form a 4- to 8-membered heterocycle - optionally containing one or more other hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, N, NR12 and S, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R3 represents a hydrogen atom; a halogen atom; hydroxyl; alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkoxy and alkylenedioxy, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; -NR13R14; -C(O)R13; $-S(O)_nR13$; -C(O)OR13; -C(O)NR15R16; $-S(O)_nNR15R16$; SF5; nitro; cyano; 4- to 7-membered heterocycloalkyl optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl, alkoxy or oxo radicals; aryl and heteroaryl, these last two radicals optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8;

being noted that when A represents a mono or bicyclic fused 11-membered radical, R3 represents in more oxo, R4, R4', R4'' and R4''', which may be identical or different, are chosen from the values defined below for R4;

R4 represents a hydrogen atom; a halogen atom; an alkyl, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; aryl and heteroaryl, these last two radicals optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8; oxo; it being understood that two substituents from among R4, R4' and R4'' may form, with the carbon atom(s) to which they are attached, a 3- to 10-membered ring optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12;

L2 is chosen from a single bond; an alkylene; alkenylene; alkynylene; cycloalkylene; -O-; -NR17-; -C(O)- and SO2 radical;

Y represents a saturated, partially saturated or unsaturated N-heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R5;

R5 represents a hydrogen atom; a halogen atom; an alkyl, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

aryl, arylalkyl, heteroaryl and heteroarylalkyl, in which the aromatic rings are optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8; -OR18; -NR19R20; -NR19COR20; -NR19CONR19'R20; -NR19-S(O)2-R20; -NR19-S(O)2-NR19'R20; -COR18; COOR21; -CONR22R23; -S(O)nR18; -SO2NR22R23; cyano; nitro;

R6 is such that:

either R6 represents a hydrogen atom; an alkyl, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7; aryl and heteroaryl, these last two radicals optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8;

or R6 with NR1R2 together form a 4- to 8-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

or R6 with L1 together form a 4- to 8-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R6', which may be identical to or different from R6, is chosen from the values of R6;

R7 represents a halogen atom; alkyl; cycloalkyle; cycloalkylalkyle; hydroxyl; alkoxy; cycloalkoxy; cyano; -CF3; -N24R25; -NR26COR27; -NR26CONR26'R27; -NR26-S(O)2-R27; -NR26-S(O)2-NR26'R27; -COOR26; -COR26; -CO(NR24R25); S(O)nR26; -S(O)2NR24R25; 4- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from OH and NH2 radicals, halogen atoms, and alkyl, alkoxy or oxo radicals; aryl optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals; heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and NH2, alkyl and alkoxy radicals; phenoxy, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals;

R8, which may be identical to or different from R7, represents the same values as R7 and in addition represents halogen atoms; nitro; -OCF3; alkylenedioxy; difluoromethylenedioxy; benzyl optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals;

R9, which may be identical to or different from R6, represents the same values as R6;

R10 and R11, which may be identical to or different from each other and also which may be identical to or different from R6, are chosen from the same values as R6 and may optionally form, with the nitrogen atom to which

they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R12 represents a hydrogen atom; an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkylCO or alkylSO_2 radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms, OH, alkoxy and dialkylamino radicals; aryl and heteroaryl, 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;

R13, which may be identical to or different from R6, represents the same values as R6;

R14, which may be identical to or different from R13, represents the same values as R13 and also represents C(O)R28; C(O)N28R29; SO2R28 and SO2NR28R29;

R13 and R14 may optionally form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R15 and R16, which may be identical to or different from each other and also which may be identical to or

different from R13, are chosen from the same values as R13 and may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R17 represents a hydrogen atom, alkyl or cycloalkyl;

R18, which may be identical to or different from R6, represents the same values as R6;

R19 and R20, which may be identical to or different from each other and also which may be identical to or different from R6, are chosen from the same values as R6 and may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R21, which may be identical to or different from R13, represents the same values as R13 and also represents hydrogen;

R22 and R23, which may be identical to or different from each other and also which may be identical to or different from R6, are chosen from the same values as R6 and may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocycle

optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12 and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7;

R24 and R25, which may be identical or different, represent an alkyl, alkenyl or alkynyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH and alkoxy radicals, or alternatively R24 and R25 may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N, N-alkyl and N-C(O)alkyl, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH, alkyl, alkoxy and oxo radicals;

R26 represents a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl or alkynyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH and alkoxy radicals;

R27, which may be identical to or different from R26, represents the same values as R26;

R26 and R27 may also optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N , N-alkyl and N-C(O)alkyl, and optionally substituted with one or more substituents, which may be

identical or different, chosen from halogen atoms and OH, alkyl, alkoxy and oxo radicals;

R28, which may be identical to or different from R26, represents the same values as R26;

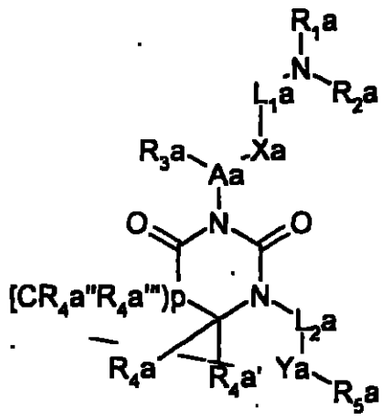
R29, which may be identical to or different from R26, represents the same values as R26;

R30, which may be identical to or different from R26, represents the same values as R26;

n represents the integers 0, 1 and 2;

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

3) Products of formula (I) as defined in any one of the other claims corresponding to formula (Ia):



(Ia)

in which:

p represents the integers 0, 1 and 2,

Aa represents phenyl, heteroaryl and a monocyclic or bicyclic fused carbocyclic or heterocyclic 5- to 11-

membered radical, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R3a;

Xa represents a single bond or the following divalent radicals: -N(R6a)-; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6a)-C(O)-; -N(R6a)-C(O)-N(R6'a)-; -N(R6a)-SO2-; -C(O)-N(R6a)-; -SO2-NR6a-;

L1a represents an alkylene radical containing 1 to 4 carbon atoms and optionally substituted with one or more substituents chosen from the values of R7a;

the radical NR1aR2a is such that:
either R1a and R2a, which may be identical or different, are such that:

R1a represents a hydrogen atom; alkyl and cycloalkyl, these last two radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a; aryl, heteroaryl, arylalkyl and heteroarylalkyl in which each of the aromatic rings may be optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8a;

and R2a represents a hydrogen atom, alkyl and cycloalkyl, these last two radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a ;

or R1a and R2a 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,

NR12a and S and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

or NR1a with L1a or NR2a with L1a together form a 4- to 8-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

R3a represents a hydrogen atom, a halogen atom; an alkyl, cycloalkyl, alkoxy or alkylenedioxy radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a; -NR13aR14a; -C(O)R13a; -S(O)$_n$R13a; -C(O)NR15aR16a; -S(O)$_n$NR15aR16a; aryl and heteroaryl, these last two radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8a;

R4a, R4a', R4a'' and R4a''', which may be identical or different, are chosen from the values defined below for R4a;

R4a represents a hydrogen atom, a halogen atom (F), an alkyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a; it being understood that two substituents from among R4a, R4a' and R4a'' may form, with the carbon atom(s) to which they are attached, a 3- to 7-membered ring optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and N-alkyl;

L2a is chosen from a single bond; alkylene;

cycloalkylene; -O- and -NR17a-;

Ya represents an N-heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S and N and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R5a;

R5a represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl or cycloalkyl radical, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a; aryl, arylalkyl, heteroaryl and heteroarylalkyl, in which the aromatic rings are optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8a; -OR18a; -NR19aR20a; -NR19aCOR20a; -NR19aCONR19'aR20a; -NR19a-S(O)2-R20a; -NR19a-S(O)2-NR19a'R20a; -COR18a; COOR21a; -CONR22aR23a; -S(O)nR18a; -SO2NR22aR23a; cyano;

R6a is such that:

either R6a represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

or R6a with NR1aR2a together form a 5- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

or R6a with L1a together form a 5- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or more

substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

R6a', which may be identical to or different from R6a, is chosen from the values of R6a,

R7a represents a halogen atom (F); an alkyl; hydroxyl (OH); alkoxy; cycloalkoxy; cyano radical; -CF3; -N24aR25a; -NR26aCOR27a; -NR26aCONR26a'R27a; -NR26a-S(O)2-R27a; -NR26a-S(O)2-NR26a'R27a; -COOR26a; -COR26a; -CO(NR24aR25a); S(O)nR26a; -S(O)2NR24aR25a; a 4- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from OH and NH2 radicals, halogen atoms (F), and alkyl, alkoxy or oxo radicals; aryl optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals; heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and NH2, alkyl and alkoxy radicals; phenoxy, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals;

R8a, which may be identical to or different from R7a, represents the same values as R7a and also represents halogen atoms (Cl, Br or I) and -OCF3, alkylenedioxy and difluoromethylenedioxy radicals;

R12a represents a hydrogen atom or an alkyl, cycloalkyl, alkylCO or alkylSO_2 radical, all optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or

different, chosen from halogen atoms (F) and alkoxy radicals;

R13a represents an alkyl or cycloalkyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a; a phenyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms (F) and alkyl and alkoxy radicals; a 5- or 6-membered heteroaryl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms (F) and alkyl and alkoxy radicals;

R14a represents an alkyl or cycloalkyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a; C(O)R28a;

R13a and R14a may optionally form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and Nalkyl and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

R15a and R16a, which may be identical to or different from each other and also identical to or different from R13a, are chosen from the same values as R13a and may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12A and

optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

R17a represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical;

R18a, which may be identical to or different from R6, represents the same values as R6;

R19a represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical;

R20a represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a; aryl and heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8a;

R19a and R20a, which may be identical to or different from each other, may also form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12a and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

R21a, which may be identical to or different from R13a, is chosen from the values of R13a and also represents a hydrogen atom;

R22a and R23a, which may be identical to or different from each other and identical to or different from R6a,

are chosen from the values of R6a and may also form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and NR12a and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7a;

R24a and R25a, which may be identical or different, represent an alkyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms (F) and OH and alkoxy radicals, or alternatively R24a and R25a may optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N , N-alkyl and N-C(O)alkyl, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms (F) and OH, alkyl, alkoxy or oxo radicals;

R26a represents a hydrogen atom or an alkyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms (F) and OH and alkoxy radicals;

R27a, which may be identical to or different from R26a, is chosen from the values of R26a;

R26a and R27a, may also optionally form, with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen

from O, S, N, N-alkyl and N-C(O)alkyl, and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms (F) and OH, alkyl, alkoxy or oxo radicals;

R28a, which may be identical to or different from R26a, is chosen from the values of R26a;

R29a, which may be identical to or different from R26a, is chosen from the values of R26a;

R30a, which may be identical to or different from R26a, is chosen from the values of R26a;

n represents the integers 0, 1 and 2;

p represents the integers 0, 1 and 2;

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

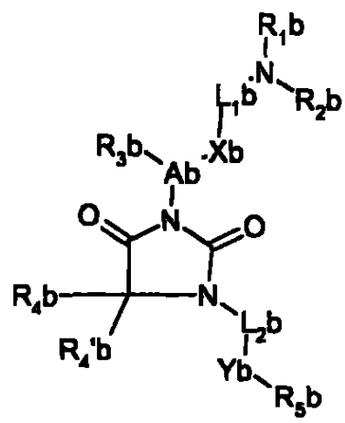
4) Products of formula (I) as defined in any one of the other claims such that p represents the integer 0, the other substituents of the said products of formula (I) having any of the values defined in any one of the other claims.

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

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

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

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



(Ib)

in which Ab represents phenyl, heteroaryl or a carbocyclic or heterocyclic 7- to 11-membered cyclic radical, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R3b;

Xb represents a single bond or the following divalent radicals: -N(R6b)-; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6b)-C(O)- and -N(R6b)-SO2-;

L1b represents an alkylene radical containing 1 to 4 carbon atoms and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and OH and alkoxy radicals;

the radical NR1bR2b is such that:
either R1b and R2b, which may be identical or different, are such that:

R1b represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical, these last two radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7b; aryl and heteroaryl, both optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8b;

and R2b represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical, these last two radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7b;

or R1b and R2b 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, N-alkyl and S and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7b;

or NR1b with L1b or NR2b with L1b together form a 4- to 8-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7b;

R3b represents a hydrogen atom, an alkyl, alkoxy (-OCH3) or cycloalkyl radical, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from F; OCF3; $S(O)_n$-alkyl radicals, the alkyl residue containing 1 to 4 carbon atoms and being optionally substituted with one or more F; alkylamino, optionally substituted with one or more F; dialkylamino, in which the two alkyl residues may optionally form, with

the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 10-membered heterocyclic radical optionally containing one or more other hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, N, N-alkyl and S and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from F and alkyl and alkoxy radicals;

R4b and R4'b, which may be identical or different, represent a hydrogen atom, a halogen atom F and an alkyl or cycloalkyl radical, optionally substituted with one or more F; it being understood that two substituents R4b may form, with the carbon atom to which they are attached, a 3- to 5-membered spirocyclic ring;

L2b is chosen from a single bond and methylene;

Yb represents a monocyclic or bicyclic heteroaryl radical chosen from pyridyl, pyrimidinyl, pyridazine, pyrazine, azaindolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinazolinyl, thiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridyl, furazanyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, 3H-imidazo-(4,5b)-pyridine, 1H-pyrazolo-(3,4b)-pyridine, 1H-pyrazolo-(3,4d)-pyrimidine, piperidyl, thienyl, indolyl, pyrrolyl, purinyl, benzoxazinyl, benzimidazolyl, these radicals being optionally substituted with one or more radicals chosen from the values of R5b;

R5b represents a hydrogen atom; a halogen atom; alkyl; cycloalkyl; -NHR20b; -NHCOR20b; -NHCONR19bR20b; -NH-S(O)2-R20b;

R6b represents a hydrogen atom or an alkyl radical containing from 1 to 4 carbon atoms;

R6b and NR1bR2b may optionally together form a 5- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or

more radicals, which may be identical or different, chosen from the values of R7b;

R7b represents a halogen atom ; hydroxyl; cyano; COOH; -CF3; alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino, -NHCO-alkyl, -CO(NH-alkyl) and CO(Ndialkyl) in which the alkyl residues are optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms, OH and methoxy; an aryl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl and alkoxy radicals; a 4- to 7-membered heterocycle; heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and NH2, alkyl and alkoxy radicals;

R8b, which may be identical to or different from R7b, is chosen from the values of R7b and in addition represents halogen atoms and -OCF3, alkylenedioxy and difluoromethylenedioxy radicals;

R19b represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical;

R20b represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7b; aryl and heteroaryl, optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R8b;

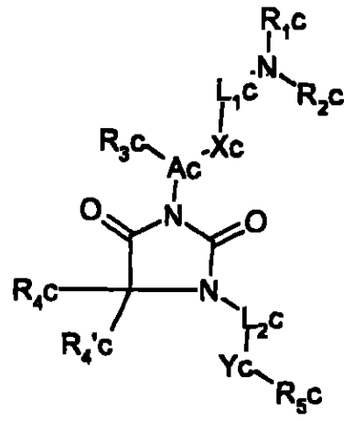
R19b and R20b, which may be identical to or different from each other, may also form, with the nitrogen atom to

which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N and Nalkyl and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R7b;

n represents the integers 0, 1 and 2;

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):



(Ic)

in which

A represents a phenyl, a 5 to 6-membered heteroaryl or a condensed heterocyclic ring system selected from the list: 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin, indolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-benzothiazole, tetrahydroquinoline or tetrahydroisoquinoline,

all these radicals being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from alkyl, alkoxy, cycloalkyl, alkylamino and dialkylamino radicals, each alkyl radical being optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from F, -OCF3, SCF3 and SO2CF3 radicals;

Xc represents a single bond or the following divalent radicals: -N(R6c)-; -O-; -C(O)-; and -N(R6c)-C(O)-;

L1c represents an alkylene radical containing 1 to 4 carbon atoms, optionally substituted with a hydroxyl radical;

either R1c and R2c, which may be identical or different, are such that:

R1c represents an alkyl or cycloalkyl radical optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms; hydroxyl; alkoxy; cyano, free or esterified carboxyl, phenyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, alkylamino, dialkylamino, -NHCO-alkyl, -CO(NH-alkyl), CO(Ndialkyl) and saturated, partially saturated or unsaturated 5-, 6- or 7-membered heteroaryl radicals containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N, NH and N-alkyl and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl, NH2 and alkoxy radicals; or alternatively R1c represents a phenyl radical or a saturated, partially saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical, itself containing one or more hetero atoms chosen from O, S, N,

NH and N-alkyl, and optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen atoms and alkyl, NH2 and alkoxy radicals;

and R2c represents a hydrogen atom or an alkyl or cycloalkyl radical optionally substituted with one or more halogen atoms;

or R1c and R2c form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 4- to 7-membered heterocycle optionally containing one or more other hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, N, NH, N-alkyl and S and optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl, alkoxy, CF3 and free or esterified carboxyl radicals;

or NR1c with L1c or NR2c with L1C together form a 4- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms, and alkyl, alkoxy and free or esterified carboxyl radicals;

L2c is chosen from a single bond and methylene;

R4c and R4'c, which may be identical or different, represent a hydrogen atom, an alkyl or cycloalkyl radical optionally substituted with one or more halogen atoms; it being understood that two substituents R4c may form, with the carbon atom to which they are attached, a 3-membered to 5-membered spirocyclic ring ;

Yc represents a heteroaryl radical chosen from pyrid-4-yl, pyrimidin-4-yl, quinolin-4-yl, isoquinolin-5-yl; azaindol-4-yl and quinazolin-4-yl, these radicals being

optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from the values of R5c;

R5c represents a hydrogen atom, a halogen atom; an alkyl, cycloalkyl, NH2, -NH-cycloalkyl, -NHCO-alkyl, -NHCO-cycloalkyl, -NHCONH-alkyl or -NHCON(dialkyl) radical, the alkyl and cycloalkyl residues being optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms (F) and alkoxy, morpholinyl, piperidyl, piperazinyl, N-methyl-piperazinyl and COOH radicals; NH-aryl, NH-heteroaryl, -NHCO-aryl and -NHCO-heteroaryl in which the aromatic residues are optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen atoms and alkyl, alkoxy and COOH radicals;

R6c represents a hydrogen atom or an alkyl radical containing from 1 to 4 carbon atoms;

R6c and NR1cR2c may optionally together form a 5- to 7-membered heterocycle optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms (F) and alkyl and alkoxy radicals,

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) according to the preceding claims in which

A represents a phenyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, or indolyl radical optionally substituted with one or more radicals chosen from the values of R3,

X represents a single bond, -NH-alk-, alkylene, -O-, -Nalk-CO-, -NH-CO, -NH-CO-alk-, -NH-CO-NH-, -CO-NH-, -SO2,-NR6d or -CO-,

L1 represents a single bond, an alkylene radical containing 1 to 5 carbon atoms optionally substituted with a hydroxyl radical, an cycloalkylalkyl radical, a phenyl radical,

R1 and R2, which may be identical or different, are such that:

either R1 represents a hydrogen atom, an alkyl radical optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen atoms and hydroxyl, alkoxy, NH2, NH(alk), N(alk)2, cyano, free or esterified carboxyl, phenyl and 3- to 7-membered cycloalkyl radicals and a saturated, partially saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical, itself optionally substituted with one or more alkyl radicals and containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N, NH and N-alkyl,

or R1 represents a 3- to 7-membered cycloalkyl radical, a phenyl radical or a saturated, partially saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical, itself optionally substituted with one or more alkyl radicals and containing one or more hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl,

and R2 represents a hydrogen atom or an alkyl radical,

or R1 and R2 form, with the nitrogen atom to which they are attached, a saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical optionally containing one or more other hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl, this radical formed by R1 and R2 with N being itself optionally substituted with one or more radicals chosen from alkyl, halogen, NH2, NH(alk), N(alk)2, CF3 and free or esterified carboxyl radicals,
all the above alkyl and alkoxy radicals being linear or branched and containing up to 6 carbon atoms,

or NR1R2 forms with L1 a saturated or unsaturated 4- to -10-membered heterocycle containing at least one nitrogen atom and optionally containing one or more other hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl, this radical formed by NR1R2 with L1 being itself optionally substituted with one or more radicals chosen from alkyl, cycloalkyl and free or esterified carboxyl radicals,

R3 represents one or more substituents of the ring A, which may be identical or different, chosen from a hydrogen atom and an alkyl or alkoxy radical containing up to 4 carbon atoms, optionally substituted with one or more F; alkyl-S(O)n optionally substituted by F; OCF3;SO2CF3; or SCF3; with n representing 0 or 2;

R4 and R4', which may be identical or different, are chosen from a hydrogen atom and an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms,

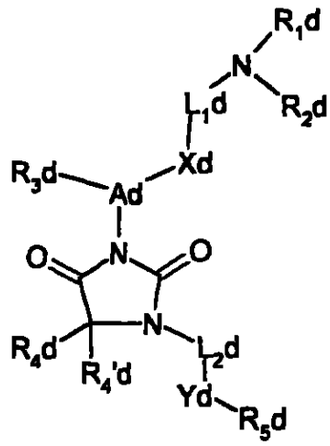
R6 represents a hydrogen atom, an acyl radical optionally substituted with one or more F or an alkyl radical containing from 1 to 4 carbon atoms,

L2 represents an alkylene radical,

Y2 represents a quinolyl, pyridyl or pyrimidinyl radical, optionally substituted by NH2;

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

10) Products of formula (I) according to the preceding claims, corresponding to formula (Id):



(Id)

in which Ad represents a phenyl or indolyl radical optionally substituted with one or more radicals chosen from the values of R3d,

Xd represents -O-, -NH-CO, -NR6 or -CO-,

L1d represents an alkylene radical containing 1 to 3 carbon atoms optionally substituted with a hydroxyl radical,

R1d and R2d, which may be identical or different, are such that:

either R1d represents an alkyl radical optionally substituted with one or more radicals chosen from halogen atoms and hydroxyl, alkoxy, cyano, free or esterified carboxyl, phenyl and 3- to 7-membered cycloalkyl radicals and a saturated, partially saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical, itself optionally substituted with one or more alkyl radicals and containing one or more hetero atoms, which may be identical or different, chosen from O, S, N, NH and N-alkyl,

or R2d represents a 3- to 7-membered cycloalkyl radical, a phenyl radical or a saturated, partially saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical, itself optionally substituted with one or more alkyl radicals and containing one or more hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl,

and R2d represents a hydrogen atom or an alkyl radical,

or R1d and R2d form, with the nitrogen atom to which they are attached, a saturated or unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic radical optionally containing one or more other hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl, this radical formed by R1a and R2d with N being itself optionally substituted with one or more radicals chosen from alkyl, CF3 and free or esterified carboxyl radicals, all the above alkyl and alkoxy radicals being linear or branched and containing up to 6 carbon atoms,

or NR1dR2d forms with L1d a saturated or unsaturated 4- to 8-membered heterocycle containing at least one nitrogen atom and optionally containing one or more other hetero atoms chosen from O, S, N, NH and N-alkyl, this

radical formed by NR1dR2d with L1d being itself optionally substituted with one or more radicals chosen from alkyl and free or esterified carboxyl radicals,

R3d represents one or more substituents of the ring Ad, which may be identical or different, chosen from a hydrogen atom and an alkyl or alkoxy radical containing up to 4 carbon atoms, optionally substituted with one or more F; alkyl-S(O)n optionally substituted by F; OCF3;SO2CF2; or SCF3; with n representing 0 or 2;

R4d and R4'd, which may be identical or different, are chosen from a hydrogen atom and an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms,

L2d represents an alkylene radical,

Y2d represents a quinolyl, pyridyl or pyrimidinyl radical,

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).

11) Products of formula (I), (Ia), (Ib), (Ic) or (Id) as defined in any one of the preceding claims in which, when A represents a phenyl radical, then Xd represents -O-, -NR6 or -NH-CO, the other substituents of the said products of formula (I), (Ia), (Ib), (Ic) or (Id) having the meanings defined in any one of the preceding claims, the said products of formula (I), (Ia), (Ib), (Ic) or (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 (I), (Ia), (Ib), (Ic) or (Id).

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

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(dimethyl-morpholin-4-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-thiomorpholin-4-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-pyrrolidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-piperidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-(2-hydroxy-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-(2-methoxy-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Dimethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-(Cyanomethyl-amino)-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-tert-Butylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1- yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(1,2,2-trimethyl-propylamino)-acetamide trifluoroacetate

- ({[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenylcarbamoyl]-methyl}-amino)-acetic acid methyl ester; compound with trifluoro-acetic acid

- 2-(2,2-Difluoro-ethylamino)-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl- imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide; compound with trifluoro-acetic acid

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-[1,4]oxazepan-4-yl-acetamide

- 1-{[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenylcarbamoyl]-methyl}-pyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester

- 2-Azetidin-1-yl-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-(2-fluoro-ethylamino)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetamide

- ({[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenylcarbamoyl]-methyl}-amino)-acetic acid trifluoroacetate

- 2-Cyclohexylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopropylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-3-morpholin-4-yl-propionamide trifluoroacetate

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-(dimethyl-morpholin-4-yl)-propionamide trifluoroacetate

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-piperidin-1-yl-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-thiomorpholin-4-yl-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-pyrrolidin-1-yl-propionamide trifluoroacetate

- 3-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-propionamide; compound with trifluoro-acetic acid

- 3-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-piperidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Dimethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-tert-Butylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 1-Methyl-piperidine-4-carboxylic acid [5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl- imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-amide, trifluoro-acetate

- 3-[3-(2-Cyclopentylamino-ethoxy)-4-methoxy-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl- imidazolidine-2,4-dione

- 3-(3-{2-[(Furan-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-4-methoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{3-[2-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethylamino)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

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

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

- 3-{4-Methoxy-3-[2-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-[4-Methoxy-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl- imidazolidine-2,4-dione

- 3-(4-Methoxy-3-{2-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{4-Methoxy-3-[2-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{4-Methoxy-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{3-[2-Hydroxy-3-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-propoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{3-[2-Hydroxy-3-(pyridin-4-ylamino)-propoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{3-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-propoxy]-4-methoxy-phenyl}-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).

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

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-(dimethyl-morpholin-4-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-thiomorpholin-4-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-pyrrolidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-piperidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-hydroxy-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-methoxy-ethylamino)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Dimethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-(Cyanomethyl-amino)-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1- yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-tert-Butylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1- yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(1,2,2-trimethyl-propylamino)-acetamide trifluoroacetate

- ({[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenylcarbamoyl]-methyl}-amino)-acetic acid methyl ester; compound with trifluoro-acetic acid

- 2-(2,2-Difluoro-ethylamino)-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl- imidazolidin-1-yl)-2-

trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide; compound with trifluoro-acetic acid

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[1,4]oxazepan-4-yl-acetamide

- 1-{[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenylcarbamoyl]-methyl}-pyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester

- 2-Azetidin-1-yl-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-(2-fluoro-ethylamino)-acetamide

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-2-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetamide

- ({[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenylcarbamoyl]-methyl}-amino)-acetic acid trifluoroacetate

- 2-Cyclohexylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopropylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-morpholin-4-yl-propionamide trifluoroacetate

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-(dimethyl-morpholin-4-yl)-propionamide trifluoroacetate

N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-piperidin-1-yl-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-thiomorpholin-4-yl-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-pyrrolidin-1-yl-propionamide trifluoroacetate

- 3-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)- 2-trifluoromethoxy-phenyl]-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy- phenyl]-3-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-propionamide; compound with trifluoro-acetic acid

- 3-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2- trifluoromethoxy-phenyl]-propionamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-piperidin-1-yl-acetamide trifluoroacetate

- N-[5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetamide trifluoroacetate

- 2-Dimethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Diethylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-tert-Butylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 2-Cyclopentylamino-N-[5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-isopropyl-phenyl]-acetamide trifluoroacetate

- 1-Methyl-piperidine-4-carboxylic acid [5-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-amide, trifluoro-acetate

- 3-[3-(2-Cyclopentylamino-ethoxy)-4-methoxy-phenyl]-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl- imidazolidine-2,4-dione

- 3-(3-{2-[(Furan-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-4-methoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

- 3-{3-[2-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethylamino)-ethoxy]-4-methoxy-phenyl}-5,5-dimethyl-1-quinolin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

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

- 3-[3,3-Dimethyl-1-(2-thiomorpholin-4-yl-acetyl)-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 addition salts with mineral and organic acids or with mineral and organic bases of the said products of formula (I).

14) As medicinal products, the products of formula (I) as defined in any one of Claims 1 to 11, and also prodrugs thereof, 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).

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

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

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

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

19) Pharmaceutical compositions according to Claim 18, containing, in addition to the active principles, other chemotherapy medicinal products for combating cancer.

20) Use of products of formula (I) as defined in any one of the claims, or of pharmaceutically acceptable salts of

the said products of formula (I), for the preparation of medicinal products for inhibiting the activity of protein kinases and especially of a protein kinase.

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

22) Use of products of formula (I) as defined in any one of the claims, or of pharmaceutically acceptable salts of the said products of formula (I), in which the protein kinase is chosen from the following group: IGF1, Raf, EGF, PDGF, VEGF, Tie2, KDR, Flt1-3, FAK, Src, Abl, cKit, cdk1-9, Aurora1-2, cdc7, Akt, Pdk, S6K, Jnk, IR, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, PLK, Pyk2, CDK7, CDK2 et EGFR.

23) Use of products of formula (I) as defined in any one of the claims, or of pharmaceutically acceptable salts of the said 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.

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

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

26) Use of products of formula (I) as defined in any one

of the claims, or of pharmaceutically acceptable salts of the said products of formula (I), in which the protein kinase is 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 said 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 said 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 anyone of the claims or of pharmaceutically acceptable salts of the said 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, 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.

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

medicinal product for treating oncology diseases.

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

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

34) Use of products of formula (I) according to the preceding claim, in which the disease to be treated is a cancer that is resistant to cytotoxic agents.

35) Use of products of formula (I) as defined in any one of the claims, or of pharmaceutically acceptable salts of the said products of formula (I), 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, 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) according to 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 the 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 the 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 the 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) according to 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, the said products of formula (I) being in any possible racemic, enantiomeric or diastereoisomeric isomer form, and also the addition salts of the 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), (Ia), (Ib) or (Ic) as defined in any one of the claims, as IGF1R inhibitors.

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

0005

147

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2006/010641 A3

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

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 401/06 (2006.01) *A61K 31/4166* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/EP2005/008720

(22) Fecha de presentación internacional:
25 Julio 2005 (25.07.2005)

(25) Idioma de la presentación:
Inglés

(26) Idioma de la publicación:
Inglés

(30) Datos de prioridad:
04291904.3 27 Julio 2004 (27.07.2004) EP

(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]; 65 rue Maurepas, F-94320 THIAIS (FR). EL-AHMAD, Youssef [FR/FR]; 11 Avenue de Verdun, F-94000 CRETEIL (FR). GUESSREGEN, Stefan [DE/DE]; An der Lasch 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). BENARD, Didier [FR/FR]; 38 rue des Meuniers, F-95560 MONTSOULT (FR). HITTINGER, Augustin [FR/FR]; 11 rue Gallieni, F-91430 IGNY (FR). BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 7 Allée de la Prévôté, F-94320 THIAIS (FR).

(74) Agente: BOURGOUIN-MULLER, Alessandra; AVENTIS PHARMA S.A., Patent Department, 20 Avenue Raymond Aron, F-92165 ANTONY CEDEX (FR).

(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

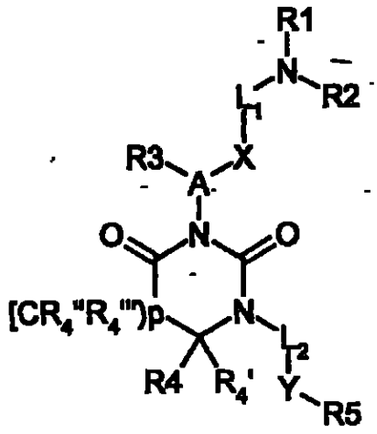
(84) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
— *Con informe de búsqueda internacional*

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda internacional:
26 de Octubre de 2006

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: NUEVOS DERIVADOS DE UREA CÍCLICOS, SU PREPARACIÓN Y SU USO FARMACÉUTICO COMO INHIBIDORES DE QUINASA



(I)

(57) Resumen: La invención se refiere a productos de fórmula (I):en la que p = 0, 1 y 2; A = arilo, heteroarilo, carbociclo o heterociclo; X = enlace sencillo; -N(R6)-; -NH-alk-; alquileno; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6)-C(O)-; -NH-CO-alk-, -N(R6)-C(O)-N(R6')-; -N(R6)-C(S)-N(R6')-; -N(R6)-C(O)O-; -N(R6)-SO2-; -N(R6)-SO2-N(R6')-; -C(O)-N(R6)-; -SO2-NR6-; y -C(O)O-; L1 = enlace sencillo, alquileno, alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, fenileno, heteroarileno; todos opcionalmente sustituidos; R1 = hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo; -SO2R9, -C(O)R9; -C(O)OR9,-C(O)NR10R11, -C(S)NR10R11,-SO2NR10R11; R2 = hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, R1 y R2 con N, o NR1R2 con L_1 pueden formar un heterociclo saturado o insaturado que posiblemente contiene O, N, S; R3 = hidrógeno; halógeno; alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenoxilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, todos opcionalmente sustituidos; S(O)n-alquilo; amino, alquilamino, dialquilamino, formando opcionalmente el dialquilamino con N un ciclo, todos opcionalmente sustituidos; R4, R4' y R4"= hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, oxo; formando posiblemente dos seleccionados entre R4, R4' y R4" con C un anillo que posiblemente contiene O, N o S; L2 = enlace sencillo, alquileno, alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, -O-, -NR17-, -C(O)-, SO2; Y = N-heterociclo que contiene posiblemente O, N o S; R5 = hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo; estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos, estando estos productos en todas las formas isoméricas, y las sales, como productos medicinales.

WO 2006/010641 A3

NUEVOS DERIVADOS AMINO DE UREA CÍCLICOS, SU PREPARACIÓN Y SU USO FARMACÉUTICO COMO INHIBIDORES DE QUINASA

La presente invención se refiere a nuevos derivados amino 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 tales derivados para prevenir y tratar dolencias que podrían modularse por medio de la inhibición de la actividad de proteína quinasas.

La presente invención se refiere a nuevos derivados amino de urea cíclicos que tienen efectos inhibidores de proteína quinasas.

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

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

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

Tales proteínas quinasas pertenecen especialmente al siguiente grupo:

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

Tales 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).

También está indicada la proteína quinasa FAK.

También está indicada la proteína quinasa AKT.

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

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

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

El cáncer sigue siendo una enfermedad para la que son claramente insuficientes los tratamientos existentes. Ciertas 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 proteína quinasas participan en sucesos de señalización que controlan la activación, crecimiento y diferenciación de células en respuesta a mediadores extracelulares o a cambios medioambientales. En general, estas quinasas pertenecen a dos grupos: las que preferiblemente fosforilan restos de serina y/o treonina y las que preferiblemente fosforilan restos de tirosina [S.K. Hanks y T. Hunter, FASEB. J., 1995, 9, páginas 576-596]. Las quinasas de serina/treonina son, por ejemplo, las isoformas de las 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 Signalling, 1992, 4, páginas 123-132], y quinasas citosólicas, por ejemplo p56tck, p59fYn y ZAP-70 y las quinasas csk [C. Chan et. al., Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, páginas 555-592].

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

El receptor para el factor de crecimiento semejante a la insulina de tipo 1(IGF-I-R) es un receptor transmembrana con actividad tirosina quinasa que se une en primer lugar a IGFI, 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".

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

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

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

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

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

FAK es una tirosina quinasa que juega un papel importante en la transducción de la señal transmitida por las integrinas, una familia de receptores heterodiméricos de la adhesión celular. FAK y las integrinas se localizan en estructuras perimembranosas conocidas como placas de adhesión. En muchos tipos celulares se ha demostrado que la activación de FAK y su fosforilación sobre restos de tirosina, y en particular su autofosforilación en la tirosina 397, era dependiente de la unión de las integrinas a sus ligandos extracelulares y, de esta manera, se inducía durante la adhesión celular [Kornberg L, et al. J. Biol. Chem.

267(33): 23439-442 (1992)]. La autofosforilación en la tirosina 397 de FAK representa un sitio de unión para otra tirosina quinasa, Src, a través de su dominio SH2 [Schaller et al. Mol. Cell. Biol. 14: 1680-1688 1994; Xing et al. Mol. Cell. Biol. 5: 413-421 1994]. Después, Src puede fosforilar a FAK en la tirosina 925, buscando de esta manera la proteína adaptadora Grb2 e induciendo en ciertas células la activación de la ruta de ras y de la quinasa MAP implicada en el control de la proliferación celular [Schlaepfer et al. Nature; 372: 786-791 1994; Schlaepfer et al. Prog. 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 de FAK pierden su adhesión y entran en apoptosis (Xu et al, Cell Growth Differ. 4: 413-418 1996). También se ha demostrado que FAK promueve la migración de las células *in vitro*. De esta manera, los fibroblastos que son deficientes para la expresión de FAK (ratones "knockout" para FAK) muestran una morfología redondeada y deficiencias en la migración celular en respuesta a señales quimiotácticas, y estos defectos se reprimen por la sobreexpresión de FAK [DJ. Sieg et al., J. Cell Science. 112: 2677-91 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

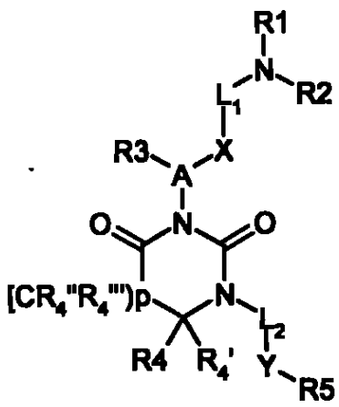
FAK en células CHO o COS o en células de astrocitoma humano promueve la migración de las células. La implicación de FAK en la promoción de la proliferación y migración de las células en numerosos tipos celulares *in vitro* sugiere el papel potencial de FAK en procesos neoplásicos. Un estudio reciente 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 fosfoinositido 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. La serina/treonina quinasa AKT, primero identificada como un componente importante de las rutas de señalización dependientes de insulina que regulan respuestas metabólicas, después se identificó como un mediador que jugaba un papel clave en la supervivencia inducida por factores de 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 dados, inactivar BAD, GSK3b, caspasa-9 y el factor de transcripción Forkhead, y puede activar IKKalfa y e-NOS. Es interesante indicar que la proteína BAD se encuentra hiper-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 "hypoxi-responsive element" ("elemento respondedor a la hipoxia").

AKT juega un papel muy importante en patologías cancerosas. Se ha notificado la amplificación y/o sobreexpresión de AKT en muchos tumores humanos, por ejemplo, carcinoma gástrico (amplificación de AKT1), carcinomas de ovario, carcinoma de mama o carcinoma pancreático (amplificación y sobreexpresión de AKT2) y carcinomas de mama deficientes en receptores de estrógenos, y también en 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 oncógénica de bcr-abl (referencias: 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).

De esta manera, un objeto de la presente invención es los productos de fórmula general (I):



(I)

en la que:

p representa los números enteros 0, 1 y 2,

A representa arilo, heteroarilo o un radical de 5 a 11 miembros heterocíclico o carbocíclico, monocíclico o bicíclico condensado, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R3;

X representa un enlace sencillo o los siguientes radicales divalentes: -N(R6)-; -NH-alk-; alquileno; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6)-C(O)-; -NH-CO-alk-, -N(R6)-C(O)-N(R6')-; -N(R6)-C(S)-N(R6')-; -N(R6)-C(O)O-; -N(R6)-SO2-; -N(R6)-SO2-N(R6')-; -C(O)-N(R6)-; -SO2-NR6-; y -C(O)O-;

L1 representa un enlace sencillo o los siguientes radicales divalentes: alquileno, alquenileno, alquinileno y cicloalquileno, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; fenileno y heteroarileno, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre los valores de R8;

El radical NR1R2 es tal que:

R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1 representa un átomo de hidrógeno; alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, donde cada uno de los anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8; -SO2R9; -C(O)R9; -C(O)OR9; -C(O)NR10R11, -C(S)NR10R11 y -SO2NR10R11;

y R2 representa un átomo de hidrógeno; alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

o R1 y R2 forman, 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, NR12 y S, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

o NR1 con L1 o NR2 con L_1 conjuntamente forman 4un heterociclo de 4 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, N, NR12 y S, y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R3 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; hidroxilo; alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi y alquilenodioxi, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; -NR13R14; -C(O)R13; -S(O)$_n$R13; -C(O)OR13; -C(O)NR15R16; -S(O)$_n$NR15R16; SF5; nitro; ciano; heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, alcoxi u oxo; arilo y heteroarilo, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con

uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8;

indicándose que cuando A representa un radical de 11 miembros mono- o bi-cíclico condensado, R3 representa en la mayoría de los casos oxo,

R4, R4', R4" y R4"', que pueden ser iguales o diferentes, se eligen entre los valores definidos más adelante para R4;

R4 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo y heteroarilo, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8; oxo; entendiéndose que dos sustituyentes elegidos entre R4, R4' y R4" pueden formar, junto con el(los) átomo(s) de carbono al(a los) que está(n) unido(s), un anillo de 3 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12;

L2 se elige entre un enlace sencillo; un radical alquileno; alquenileno; alquinileno; cicloalquileno; -O-; -NR17-; -C(O)- y SO2;

Y representa un N-heterocicio saturado, parcialmente saturado o insaturado que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R5;

R5 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, donde los anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8; -OR18; -NR19R20; -NR19COR20; -NR19CONR19'R20; -NR19-S(O)2-R20; -NR19-S(O)2-NR19'R20; -COR18; COOR21; -CONR22R23; -S(O)nR18; -SO2NR22R23; ciano; nitro;

R6 es tal que:

R6 representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo y heteroarilo,

estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8;

o R6 junto con NR1R2 forma un heterociclo de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

o R6 junto con L1 forma un heterociclo de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R6', que pueden ser iguales o diferentes de R6, se elige entre los valores de R6;

R7 representa un átomo de halógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; hidroxilo; alcoxi; cicloalcoxi; ciano; -CF3; -NR24R25; -NR26COR27; -NR26CONR26'R27; -NR26-S(O)2-R27; -NR26-S(O)2-NR26'R27; -COOR26; -COR26; -CO(NR24R25); S(O)nR26; -S(O)2NR24R25; un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre radicales OH y NH2, átomos de halógeno, y radicales alquilo, alcoxi u oxo; arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi; heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y NH2, radicales alquilo y alcoxi; fenoxi, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi;

R8, que pueden ser iguales o diferentes de R7, representa los mismos valores que R7 y además representa un átomo de halógeno; nitro; -OCF3; alquilenodioxi; difluorometilenodioxi; bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi;

R9, que pueden ser iguales o diferentes de R8, representa los mismos valores que R6;

R10 y R11, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además que pueden ser iguales o diferentes de R8, se eligen entre los mismos valores que R6 y opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R12 representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilCO o alquilSO_2, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno, radicales OH, alcoxi y dialquilamino; arilo y heteroarilo, 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;

R13, que puede ser igual o diferente de R6, representa los mismos valores que R6;

R14, que puede ser igual o diferente de R13, representa los mismos valores que R13 y además representa C(O)R28; C(O)N28R29; SO2R28 y SO2NR28R29;

R13 y R14 opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R15 y R16, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además que pueden ser iguales o diferentes de R13, se eligen entre los mismos valores que R13 y opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R17 representa un átomo de hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R18, que puede ser igual o diferente de R6, representa los mismos valores que R6;

R19 y R20, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además que pueden ser iguales o diferentes de R6, se eligen entre los mismos valores que R6 y opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R21, que pueden ser iguales o diferentes de R13, representa los mismos valores que R13 y además representa hidrógeno;

R22 y R23, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además que pueden ser iguales o diferentes de R6, se eligen entre los mismos valores que R6 y opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R24 y R25, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH y alcoxi, o como alternativa R24 y R25 opcionalmente pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, N-alquilo y N-C(O)alquilo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH, alquilo, alcoxi y oxo;

R26 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH y alcoxi;

R27, que pueden ser iguales o diferentes de R26, representa los mismos valores que R26;

R26 y R27 también puede formar opcionalmente, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, N-alquilo y N-C(O)alquilo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH, alquilo, alcoxi y oxo;

R28, que pueden ser iguales o diferentes de R26, representa los mismos valores que R26;

R29, que pueden ser iguales o diferentes de R26, representa los mismos valores que R26;

R30, que pueden ser iguales o diferentes de R26, representa los mismos valores que R26;

n representa los números enteros 0, 1 y 2;

estando dichos productos de fórmula (I) en cualquier forma racémica, enantiomérica y diastereomérica posible, y además las sales de adición con ácidos minerales y con ácidos orgánicos o con bases minerales y con bases orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

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

p representa los números enteros 0, 1 y 2,

A representa arilo, heteroarilo o un radical de 5 a 11 miembros heterocíclico o carbocíclico, monocíclico o bicíclico condensado, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R3;

X representa un enlace sencillo o los siguientes radicales divalentes: -N(R6)-; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6)-C(O)-; -N(R6)-C(O)-N(R6')-; -N(R6)-C(S)-N(R6')-; -N(R6)-C(O)O-; -N(R6)-SO2-; -N(R6)-SO2-N(R6')-; -C(O)-N(R6)-; -SO2-NR6-; y -C(O)O-;

L1 representa los siguientes radicales divalentes: alquileno, alquenileno, alquinileno y cicloalquileno, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; fenileno y heteroarileno, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre los valores de R8;

El radical NR1R2 es tal que :

R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1 representa un átomo de hidrógeno; alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, donde cada uno de los anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8; -SO2R9; -C(O)R9; -C(O)OR9; -C(O)NR10R11, -C(S)NR10R11 y -SO2NR10R11;

y R2 representa un átomo de hidrógeno; alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

o R1 y R2 forman, 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, NR12 y S,

y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

o NR1 con L1 o NR2 con L_1 conjuntamente forman un heterociclo de 4 a 8 miembros

que opcionalmente contiene uno o más

heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, N, NR12 y S, y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R3 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; hidroxilo; alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi y alquilenodioxi, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; -NR13R14; -C(O)R13; $-S(O)_nR13$; -C(O)OR13; -C(O)NR15R16; $-S(O)_nNR15R16$; SF5; nitro; ciano; heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, alcoxi-u oxo; arilo y heteroarilo, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8;

indicándose que cuando A representa un radical de 11 miembros mono- o bi-cíclico condensado, R3 representa en la mayoría de los casos oxo,

R4, R4', R4" y R4"', que pueden ser iguales o diferentes, se eligen entre los valores definidos más adelante para R4;

R4 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo y heteroarilo, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8; oxo; entendiéndose que dos sustituyentes elegidos entre R4, R4' y R4" pueden formar, junto con el(los) átomo(s) de carbono al(a los) que está(n) unido(s), un anillo de 3 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12;

L2 se elige entre un enlace sencillo; un radical alquileno; alquenileno; alquinileno; cicloalquileno; -O-; -NR17-; -C(O)- y SO2;

Y representa un N-heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o

diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R5;

R5 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, donde los anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8; -OR18; -NR19R20; -NR19COR20; -NR19CONR19'R20; -NR19-S(O)2-R20; -NR19-S(O)2-NR19'R20; -COR18; COOR21; -CONR22R23; -S(O)nR18; -SO2NR22R23; ciano; nitro;

R6 es tal que:

R6 representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo y heteroarilo, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8;

o R6 junto con NR1R2 forma un heterociclo de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

o R6 junto con L1 forma un heterociclo de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R6', que pueden ser iguales o diferentes de R6, se elige entre los valores de R6;

R7 representa un átomo de halógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; hidroxilo; alcoxi; cicloalcoxi; ciano; -CF3; -N24R25; -NR26COR27; -NR26CONR26'R27; -NR26-S(O)2-R27; -NR26-S(O)2-NR26'R27; -COOR26; -COR26; -CO(NR24R25); S(O)nR26; -S(O)2NR24R25; un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre radicales OH y NH2, átomos de halógeno, y radicales alquilo, alcoxi u oxo; arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi; heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno

o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y NH2, radicales alquilo y alcoxi; fenoxi, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi;

R8, que pueden ser iguales o diferentes de R7, representa los mismos valores que R7 y además representa un átomo de halógeno; nitro; -OCF3; alquilenodioxi; difluorometilenodioxi; bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi;

R9, que pueden ser iguales o diferentes de R6, representa los mismos valores que R6;

R10 y R11, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además que pueden ser iguales o diferentes de R6, se eligen entre los mismos valores que R6 y opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R12 representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilCO o alquilSO_2, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno, radicales OH, alcoxi y dialquilamino; arilo y heteroarilo, 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;

R13, que pueden ser iguales o diferentes de R6, representa los mismos valores que R6;

R14, que pueden ser iguales o diferentes de R13, representa los mismos valores que R13 y además representa C(O)R28; C(O)N28R29; SO2R28 y SO2NR28R29;

R13 y R14 opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R15 y R16, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además que pueden ser iguales o diferentes de R13, se eligen entre los mismos valores que R13 y

opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R17 representa un átomo de hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R18, que puede ser igual o diferente de R6, representa los mismos valores que R6;

R19 y R20, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además que pueden ser iguales o diferentes de R6, se eligen entre los mismos valores que R6 y opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R21, que pueden ser iguales o diferentes de R13, representa los mismos valores que R13 y además representa hidrógeno;

R22 y R23, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además que pueden ser iguales o diferentes de R6, se eligen entre los mismos valores que R6 y opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R24 y R25, que pueden ser iguales o diferentes, representan un radical alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH y alcoxi, o como alternativa R24 y R25 opcionalmente pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, N-alquilo y N-C(O)alquilo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH, alquilo, alcoxi y oxo;

R26 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH y alcoxi;

R27, que pueden ser iguales o diferentes de R26, representa los mismos valores que R26;

R26 y R27 también puede formar opcionalmente, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, N-alquilo y N-C(O)alquilo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH, alquilo, alcoxi y oxo;

R28, que pueden ser iguales o diferentes de R26, representa los mismos valores que R26;

R29, que pueden ser iguales o diferentes de R26, representa los mismos valores que R26;

R30, que pueden ser iguales o diferentes de R26, representa los mismos valores que R26;

n representa los números enteros 0, 1 y 2;

estando dichos productos de fórmula (I) en cualquier forma racémica, enantiomérica y diastereomérica posible, y además las sales de adición con ácidos minerales y con ácidos orgánicos o con bases minerales y con bases orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En los productos de fórmula (I), el valor p que representa el número entero 0, 1 ó 2, y el valor R4 que representa uno o más sustituyentes del anillo correspondiente (R4, R4', R4", R4"') se obtienen como se indica a continuación: de esta manera, se entiende que cuando p representa 0, 1 ó 2, entonces el anillo está opcionalmente sustituido, respectivamente, con 2, 4 o 6 sustituyentes R4, que pueden ser iguales o diferentes. Debe indicarse que R4 además representa hidrógeno. También debe indicarse que el mismo carbono del anillo o dos carbonos diferentes pueden llevar dos sustituyentes R4 y, en estos dos casos, los sustituyentes pueden formar con el o los carbonos que los llevan un radical cíclico que está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

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 flúor, cloro, bromo o yodo,

-La expresión "radical alquilo", "alk", "Alk" o "ALK" se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene no más de 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.

Más particularmente, se hace mención a radicales alquilo que contienen no más de 6 átomos de carbono, y especialmente a radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo lineal o ramificado o hexilo lineal o ramificado.

- La expresión "radical alquenilo" se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene no más de 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, heptenilo, octenilo, ciclohexilbutenilo y decenilo, y además los isómeros posicionales lineales o ramificados de los mismos.

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

- La expresión "radical alquinilo" se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene no más de 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.

- la expresión "radical alcoxi" se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene no más de 12 átomos de carbono y preferiblemente 6 átomo de carbono elegidos, por ejemplo, entre radicales metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi, hexoxi y heptoxi, y además los isómeros posicionales lineales o ramificados de los mismos,

- la expresión "radical alcoxicarbonilo" o alquil-O-CO- se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene no más de 12 átomos de carbono, en el que el radical alquilo tiene el significado dado anteriormente: los ejemplos que pueden mencionarse incluyen radicales metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

- la expresión "radical alquilenodioxi" o -O-alquileno-O- se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene no más de 12 átomos de carbono, en el que el radical alquileno tiene el significado dado anteriormente: Los ejemplos que pueden

mencionarse incluyen radicales metilenodioxi y etilenodioxi,

- El término "alquilsulfinilo" o alquil-SO- se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene no más de 12 átomos de carbono, donde el radical alquilo tiene el significado dado anteriormente y preferiblemente contiene 4 átomos de carbono,
- el término "alquilsulfonilo" o alquil-SO2- se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene no más de 12 átomos de carbono, donde el radical alquilo tiene el significado dado anteriormente y preferiblemente contiene 4 átomos de carbono,
- el término "alquilsulfonilcarbamoílo" o alquil-SO2-NH-C(=O)- se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene no más de 12 átomos de carbono, donde el radical alquilo tiene el significado dado anteriormente y preferiblemente contiene 4 átomos de carbono,
- el término "alquiltio" o alquil-S- se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene no más de 12 átomos de carbono y especialmente representa radicales metiltio, etiltio, isopropiltio y heptiltio,
- 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, 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 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: por lo tanto este radical se refiere a, por ejemplo, radicales ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilometilo,
- la expresión "radical acilo" o r-CO- se refiere a un radical lineal o ramificado que contiene no más de 12 átomos de carbono, en donde el radical r representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo, teniendo estos radicales los valores indicados anteriormente y estando opcionalmente sustituidos como se indica: los ejemplos que se mencionan incluyen los radicales formilo, acetilo, propionilo, butirilo o benzoílo, o como alternativa valerilo, hexanoílo, acriloílo, crotonoílo o carbamoílo,
- 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 arilo" se refiere a radicales monocíclicos insaturados o radicales insaturados que constan de anillos carbocíclicos condensados. Los ejemplos de tales radicales arilo que pueden mencionarse incluyen radicales fenilo o naftilo.

Más particularmente, se menciona el radical fenilo.

- la expresión "arilalquilo" significa radicales resultantes de la combinación de los radicales alquilo opcionalmente sustituidos mencionados anteriormente y los radicales arilo 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 de 5 a 10 miembros saturado (heterocicloalquilo) o parcialmente saturado o insaturado (heteroarilo) que contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre: el término "heterocíclico" preferiblemente representa un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre N, O y S.

Los radicales heterocicloalquilo que pueden mencionarse especialmente incluyen radicales dioxolano, dioxano, ditiolano, tiooxolano, tiooxano, oxiranilo, oxolanilo, dioxolanilo, piperazinilo, piperidilo, pirrolidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo o tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piperidilo, perhidropiranilo, pirindolinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo 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 heteroarilo de 5 miembros que pueden mencionarse se

encuentran radicales furilo tales como 2-furilo, radicales tienilo tales como 2-tienilo y 3-tienilo, y radicales pirrolilo, diazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, 3- o 4-isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo.

Entre los radicales heteroarilo de 6 miembros que pueden mencionarse especialmente se encuentran radicales piridilo tales como radicales 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, y pirimidilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y tetrazolilo;

- como radicales heteroarilo condensados que contienen al menos un heteroátomo elegido entre azufre, nitrógeno y oxígeno, los ejemplos que pueden mencionarse incluyen benzotienilo tales como 3-benzotienilo, benzofurilo, benzofuranilo, benzopirrolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, azaindolilo, tionaftilo, indolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo y naftiridinilo.

Entre los radicales heteroarilo condensados que pueden mencionarse más particularmente se encuentran radicales benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, furilo, imidazolilo, indolizinilo, isoxazolilo, isoquinolilo; isotiazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo y tienilo y grupos triazolilo, estando estos radicales opcionalmente sustituidos como se ha indicado para los radicales heteroarilo;

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

El término "profármaco" se refiere a un producto que puede convertirse in vivo por medio de mecanismos metabólicos (tales como hidrólisis) en un producto de fórmula (I). por ejemplo, un éster de un producto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede convertirse por hidrólisis in vivo en su molécula parental. como alternativa, un éster de un producto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxilo puede convertirse por hidrólisis in vivo en su molécula parental.

Los ejemplos de ésteres de los productos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo que pueden mencionarse incluyen los acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilenobis-β-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toiiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos.

Pueden prepararse ésteres de productos de fórmula (I) que son particularmente útiles, que contienen un grupo hidroxilo, a partir de restos ácidos tales como los descritos por Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, páginas

2503-2507: estos ésteres incluyen especialmente (aminometil)benzoatos sustituidos, dialquilaminometilbenzoatos en los que los dos grupos alquilo pueden estar unidos entre sí o pueden estar interrumpidos por un átomo de oxígeno o por un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido, es decir, un átomo de nitrógeno alquilado o, como alternativa, (morfolinometil)benzoatos, por ejemplo 3- ó 4-(morfolinometil)benzoatos, y (4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos, por ejemplo 3- ó 4-(4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos.

El o los radicales carboxilo de los productos de fórmula (I) pueden salificarse o esterificarse con diversos grupos conocidos por los especialistas en la técnica, entre los cuales los ejemplos no limitantes que pueden mencionarse incluyen los siguientes compuestos:

- entre los compuestos de salificación, bases minerales tales como, por ejemplo, un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio, o bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, etanolamina, piridina, picolina, diciclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina o N-metilglucamina,
- entre los compuestos de esterificación, radicales alquilo para formar grupos alcoxicarbonilo tales como, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, estando sustituidos posiblemente estos radicales alquilo con radicales elegidos, por ejemplo, entre átomos de halógeno y hidroxilo, radicales alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo, 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 alquiloxicarbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butilo o terc-butiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo o ciclohexiloxicarbonilo.

También pueden mencionarse radicales formados con restos de éster fácilmente escindibles, tales como radicales metoximetilo o etoximetilo; radicales acilоxialquilo tales como pivaloiloximetilo, pivaloiloxietilo, acetoximetilo o acetoxietilo; radicales alquiloxicarboniloxialquilo tales como radicales metoxicarboniloxi metilo o etilo, y radicales isopropiloxicarboniloxi metilo o etilo.

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

La expresión "carboxilo amidado" significa radicales del tipo -CONRxRy en los que los radicales amino -NRxRy tienen los significados proporcionados anteriormente: especialmente, Rx y Ry, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical cíclico como se ha definido anteriormente o más adelante o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo y especialmente radicales amino, alquilamino y dialquilamino, estando todos estos radicales cíclicos y alquilo opcionalmente sustituidos.

La expresión "radical alquilamino" significa, por ejemplo, radicales metilamino, etilamino, propilamino o butilamino lineales o ramificados. Se prefieren radicales alquilo que no contienen más de 4 átomos de carbono, eligiéndose posiblemente los radicales alquilo entre los radicales alquilo mencionados anteriormente.

La expresión "radical dialquilamino" significa, por ejemplo, radicales dimetilamino, dietilamino y metiletilamino. Como se ha indicado anteriormente, se prefieren radicales alquilo que contienen no más de 4 átomos de carbono, elegidos entre la lista indicada anteriormente.

La expresión "carboxilo salificado" significa las sales formadas, por ejemplo, con un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio. También pueden mencionarse las sales formadas con bases orgánicas tales como metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina y trietilamina. Se prefiere la sal de sodio.

Cuando los productos de fórmula (I) comprenden un radical amino que puede salificarse con un ácido, evidentemente se entiende que estas sales de ácido también forman parte de la invención. Pueden mencionarse las sales obtenidas, por ejemplo, con ácido clorhídrico o ácido metanosulfónico.

Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de los productos de fórmula (I) pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido benzoico, 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 α,β-etanodisulfónico, ácidos

arilmonosulfónicos tales como ácido bencenosulfónico, y ácidos arildisulfónicos.

Puede recordarse que la estereoisomería puede definirse en su sentido amplio como isomería de compuestos que tienen las mismas fórmulas estructurales pero cuyos grupos tienen una disposición espacial diferente, especialmente tal como en ciclohexanos 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 usa en la presente solicitud de patente en su sentido más amplio y, de esta manera, se refiere a todos los compuestos indicados anteriormente.

De esta manera, un objeto de la presente invención son los productos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente en los que

A representa un radical fenilo o heteroarilo o un radical de 5 a 11 miembros heterocíclico o carbocíclico, monocíclico o bicíclico condensado, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R3,

eligiéndose R3 y los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) entre los valores definidos para R3 y para dichos sustituyentes,

estando dichos productos de fórmula (I) en cualquier forma racémica o de isómero enantiomérico o diastereoisomérico, y también las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En dichos productos de fórmula (I):

Más particularmente, A representa un fenilo, un heteroarilo de 5 a 6 miembros o un sistema de anillo heterocíclico condensado seleccionado de la lista:

1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, indolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, 2,3-dihidro-benzotiazol, tetrahidroquinolina o tetrahidroisoquinolina,

estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de R3;

Aún más particularmente, A representa un fenilo o 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, indolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo o 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que

pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre radicales alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alquilámino y dialquilamino, estando cada alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; y radicales -OCF3, SCF3 y SO2CF3

Más particularmente, A representa un radical fenilo o indolinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre radicales alquilo, alcoxi, SCF3, S02CF3 y -OCF3;

estando elegidos los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) entre los valores definidos para dichos sustituyentes,

estando dichos productos de fórmula (I) en cualquier forma racémica, enantiomérica y diastereomérica posible, y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

De esta forma, un objeto de la presente invención son los productos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en la que:

X representa un enlace sencillo o los siguientes radicales divalentes: -N(R6)-, -O-, -C(O)-, -S(O)n-, -N(R6)-C(O)-,

-N(R6)-C(O)-N(R6')-, -N(R6)-SO2-, -C(O)-N(R6)- y

-SO2 NR6;

con R6 y R6', que pueden ser iguales o diferentes, y eligiéndose los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) entre los valores definidos para R6 y R6' y para dichos sustituyentes,

estando dichos productos de fórmula (I) 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 fórmula (I).

En dichos productos de fórmula (I):

más particularmente, X representa un enlace sencillo o los siguientes radicales divalentes: -N(R6)-, -O-, -C(O)- -S(O)n-, -N(R6)-C(O)- y -N(R6)-SO2-;

Más particularmente, X representa un enlace sencillo o los

siguientes radicales divalentes: -N(R6)-, -O-, -C(O)-, y

-NH-C(O)-;

eligiéndose R6 y los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) entre todos los valores de R6 y dichos sustituyentes,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas sus 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 fórmula (I).

De esta forma, un objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en la que

L1 representa un radical alquileno que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre los valores de R7, eligiéndose R7 y los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) entre los valores definidos para R7 y para los sustituyentes,

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

En dichos productos de fórmula (I):

Más particularmente, L1 representa un radical alquileno que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F), y radicales OH y alcoxi;

Aún más particularmente, L1 representa un radical alquileno que contiene de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un radical hidroxilo;

Aún más particularmente, L1 representa un radical alquileno que contiene de 1 a 4 átomos de carbono;

seleccionándose los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) entre los valores definidos para dichos sustituyentes,

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

De esta forma, un objeto de la presente invención son los productos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en la que

El radical NR1R2 es tal que:

R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o cicloalquilo, estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo en donde cada uno de los anillos aromáticos

puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8;

R2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o cicloalquilo, estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

o R1 y R2 forman, 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, NR12 y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

NR1 con L1 o NR2 con L_1 conjuntamente forman un heterociclo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

eligiéndose R7, R8, R12 y L1 y los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) elegidos entre los valores definidos para R7, R8, R12 y L1 y para dichos sustituyentes,

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 dichos productos de fórmula (I):

El radical NR1R2 se define particularmente como se indica a continuación:

R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o cicloalquilo, estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo y heteroarilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8;

y R2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o cicloalquilo, estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

o R1 y R2 forman, 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, N-alquilo y

S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

o NR1 con L1 o NR2 con L_1 conjuntamente forman un heterociclo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

El radical NR1R2 se define más particularmente como se indica a continuación:

R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1 representa un radical alquilo o cicloalquilo

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F) y radicales hidroxilo; alcoxi; ciano, carboxilo libre o esterificado, fenilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, alquilamino, dialquilamino, -NHCO-alquilo, -CO(NH-alquilo), CO(Ndialquilo) y radicales heterocíclicos de 5, 6 o 7 miembros, saturados, parcialmente saturados o insaturados que contienen uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, NH o N-alquilo y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, NH2 y alcoxi; o como alternativa R1 representa un radical fenilo o un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo, y opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, NH2 y alcoxi;

y R2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

o R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, N, NH, N-alquilo y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, alcoxi, CF3 y carboxilo libre o esterificado;

o NR1R2 y L_1 conjuntamente forman un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, alcoxi y carboxilo libre o esterificado;

Aún más particularmente, el radical NR1R2 se define a continuación:

R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1 representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno y radicales hidroxilo, alcoxi, ciano, carboxilo libre o esterificado, fenilo y cicloalquilo de 3 a 7 miembros, y un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo y opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo, y

o como alternativa R1 representa un radical cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un radical fenilo o un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo, y opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo

y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

o R1 y R2 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo, estando este radical formado por R1 y R2 con N opcionalmente sustituido con uno o más radicales, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre radicales alquilo, CF3 y carboxilo libre o esterificado,

o NR1 con L1 o NR2 y L1 conjuntamente forman un heterociclo de 4 a 7 miembros saturado o insaturado que contiene al menos un átomo de nitrógeno y que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo, estando este radical formado por NR1R2 con L1d opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo y carboxilo libre o esterificado,

eligiéndose R7, R8 y L1 y los otros sustituyentes de dichos productos de la fórmula (I) entre los valores definidos para R7, R8 y L1 y para dichos sustituyentes,

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).

De esta forma, un objeto de la presente invención son los productos de fórmula general (I) como se define a continuación, en la que

R3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno; un radical alquilo, cicloalquilo o alquilenodioxi, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de

R7; -NR13R14; -C(O)R13; -S(O)$_n$R13; -C(O)NR15R16; -S(O)$_n$NR15R16; arilo y heteroarilo, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8;

eligiéndose R7, R8, R13, R14, R15 y R16 y los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) entre los valores definidos para R7, R8, R13, R14, R15 y R16 y para dichos sustituyentes,

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 dichos productos de fórmula (I):

Más particularmente, R3 representa un átomo de hidrógeno; radicales alquilo, alcoxi y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno; radicales OCF3 y S(O)$_n$-alquilo; en donde el resto alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y estando opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno; alquilamino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; dialquilamino, en donde los dos restos alquilo pueden formar opcionalmente con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico de 4 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, N, N-alquilo y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F) y radicales alquilo y alcoxi;

Particularmente, R3 representa uno o más sustituyentes del anillo A, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alquilamino y dialquilamino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y en donde dichos alquilo y alcoxi contienen hasta 4 átomos de carbono; OCF3; SCF3; y SO2CF3;

R3 especialmente representa uno o más sustituyentes del anillo A, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno y radicales alquilo, OCH3, SCF3 y -OCF3;

el anillo Ay los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) se eligen entre los valores definidos para el anillo A y para dichos sustituyentes,

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).

De esta forma, un objeto de la presente invención son los productos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en la que

R4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (F), un radical alquilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; entendiéndose que dos sustituyentes R4 pueden formar, junto con el(los) átomo(s) de carbono al(a los) que está(n) unido(s), un anillo de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y N-alquilo;

eligiéndose R7 y los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) entre los valores definidos para R7 y para dichos sustituyentes,

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 dichos productos de fórmula (I):

Más particularmente, R4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; entendiéndose que dos sustituyentes R4 pueden formar, con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbo o heterocíclico espirocíclico de 3 a 5 miembros;

aún más particularmente, R4 representa hidrógeno, alquilo o espiro cicloalquilo;

eligiéndose los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) entre los valores definidos para dichos sustituyentes,

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 dichos productos de fórmula (I), R4 puede representar especialmente hidrógeno y alquilo, entendiéndose que dos sustituyentes R4, soportados por el mismo carbono 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;

Más particularmente, R4 representa hidrógeno y CH3, entendiéndose que dos sustituyentes R4, soportados por el mismo carbono, 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 un radical azetidinilo, pirrolidinilo o piperidilo.

Cuando dos sustituyentes R4 soportados por el mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un radical cíclico, el anillo formado es especialmente un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono y más particularmente un radical ciclopropilo;

estando los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) elegidos entre los valores definidos para dichos sustituyentes,

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).

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

L2 se elige entre un enlace sencillo y un radical alquileno, cicloalquileno, -O- o -NR17-,

estando los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) elegidos entre los valores definidos para dichos sustituyentes,

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 dichos productos de fórmula (I):

L2 especialmente representa cicloalquileno, -O- y -NR17-; L2 más particularmente representa un enlace sencillo y metileno;

L2 aún más particularmente representa -CH2,

estando los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) elegidos entre los valores definidos para dichos sustituyentes,

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).

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

se ha definido anteriormente, en la que

Y representa un N-heterociclo que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S y N y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R5;

estando R5 y los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) elegidos entre los valores definidos para R5 y para dichos sustituyentes,

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 dichos productos de fórmula (I):

Y especialmente representa un radical heteroarilo monocíclico o biciclico elegido entre piridilo, pirimidinilo, piridazina, pirazina, azaindolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, furazanilo, morfolinilo, pirrolidinilo, indazolilo, 3H-imidazo-(4,5b)-piridina, 1H-pirazolo-(3,4b)-piridina, 1H-pirazolo-(3,4d)-pirimidina, piperidilo, tienilo, indolilo, pirrolilo, purinilo, benzoxazinilo, bencimidazolilo, estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de R5;

Y particularmente representa un radical heteroarilo elegido entre piridilo, pirimidinilo, azaindolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo y isoxazolilo, estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R5;

más particularmente, Y representa un radical heteroarilo elegido entre radicales piridilo, pirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo; azaindolilo, quinazolinilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo e isoxazolilo,

estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de R5;

Aún más particularmente, Y representa un radical heteroarilo elegido entre pirid-4-ilo, pirid-3-ilo, pirimidin-4-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-3-ilo, isoquinolin-5-ilo, azaindol-4-ilo y quinazolin-4-ilo, estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R5;

Aún más particularmente, Y representa un radical heteroarilo elegido entre pirid-4-ilo, pirimidin-4-ilo, quinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, azaindol-4-ilo y quinazolin-4-ilo, estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R5;

más específicamente, Y representa radicales 4-piridilo y 4-quinolilo, opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de R5 definidos en una cualquiera de las reivindicaciones;

estando R5 y los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) elegidos entre los valores definidos para R5 y para dichos sustituyentes,

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).

De esta forma, un objeto de la presente invención son los productos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en la que

más particularmente, R5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, -NHR20, -NHCOR20, -NHCONR19R20 o -NH-S(O)2-R20;

aún más particularmente, R5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno; un radical alquilo, cicloalquilo, NH2, -NH-cicloalquilo, -NHCO-alquilo, -NHCO-cicloalquilo, -NHCONH-alquilo o -NHCON(dialquil), estando los restos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F) y radicales alcoxi, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo y COOH; NH-arilo, NH-heteroarilo, -NHCO-arilo y -NHCO-heteroarilo, donde los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, alcoxi y COOH;

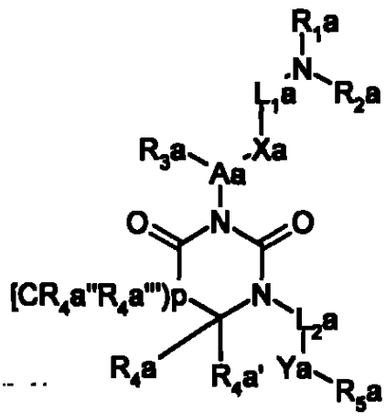
pudiendo los dos grupos alquilo de -NHCON(dialquilo) unirse conjuntamente para formar un anillo que opcionalmente contiene uno o más O, N, S y que opcionalmente puede estar sustituido con F o alquilo;

siendo R19, R20 y los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) como se han definido anteriormente,

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).

De esta forma, un objeto particular de la presente invención son los productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente que corresponden a la fórmula (Ia):



(Ia)

en la que:

p representa los números enteros 0, 1 y 2,

Aa representa fenilo, heteroarilo y un radical de 5 a 11 miembros heterocíclico o carbocíclico, monocíclico o bicíclico condensado, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R3a;

Xa representa un enlace sencillo o los siguientes radicales divalentes

-N(R6a)-; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6a)-C(O)-; -N(R6a)-C(O)-N(R6'a)-; -N(R6a)-SO2-; -C(O)-N(R6a)-; -SO2-NR6a-;

L1a representa un radical alquileno que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y que opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre los valores de R7a;

El radical NR1aR2a es tal que:

R1a y R2a, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1a representa un átomo de hidrógeno; alquilo y cicloalquilo, estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a; arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo en donde cada uno de los anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8a;

y R2a representa un átomo de hidrógeno, alquilo y cicloalquilo, estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

o R1a y R2a forman, 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, NR12a y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

o NR1a con L1a o NR2a con L1a conjuntamente forman un heterociclo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

R3a representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno; un radical alquilo, cicloalquilo o alquilenodioxi, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a; -NR13aR14a; -C(O)R13a; -S(O)$_n$R13a; -C(O)NR15aR16a; -S(O)$_n$NR15aR16a; arilo y heteroarilo, estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8a;

R4a, R4a', R4a" y R4a"', que pueden ser iguales o diferentes, se eligen entre los valores definidos más adelante para R4a;

R4a representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a; entendiéndose que dos sustituyentes elegidos entre R4a, R4a' y R4a" pueden formar, junto con el(los) átomo(s) de carbono al(a los) que está(n) unido(s), un anillo de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y N-alquilo;

L2a se elige entre un enlace sencillo; alquileno; cicloalquileno; -O- y -NR17a-;

Ya representa un N-heterociclo que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S y N y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R5a;

R5a representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,

un radical alquilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de

R7a; arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, donde los anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8a; -OR18a; -NR19aR20a; -NR19aCOR20a; -NR19aCONR19'aR20a; -NR19a-S(O)2-R20a; -NR19a-S(O)2-NR19a'R20a; -COR18a; COOR21a; -CONR22aR23a; -S(O)nR18a; -SO2NR22aR23a; ciano;

R6a es tal que:

R6a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

o R6a con NR1aR2a conjuntamente forman un heterociclo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

o R6a con L1a conjuntamente forman un heterociclo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

R6a', que puede ser igual o diferente de R6a, se elige entre los valores de R6a,

R7a representa un átomo de halógeno; un radical alquilo; hidroxilo (OH); alcoxi; cicloalcoxi; ciano; -CF3; -N24aR25a; -NR26aCOR27a; -NR26aCONR26a'R27a; -NR26a-S(O)2-R27a; -NR26a-S(O)2-NR26a'R27a; -COOR26a; -COR26a; -CO(NR24aR25a); S(O)nR26a; -S(O)2NR24aR25a; un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre radicales OH y NH2, átomos de halógeno, y radicales alquilo, alcoxi u oxo; arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi; heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y NH2, radicales alquilo y alcoxi; fenoxi, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi;

R8a, que puede ser igual o diferente de R7a, representa los mismos valores que R7a y además representa un átomo de halógeno y radicales -OCF3, alquilenodioxi y difluorometilenodioxi;

R12a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilCO o alquilSO_2, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que

pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alcoxi;

R13a representa un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a; un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno, radicales alquilo y alcoxi; un radical heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno, radicales alquilo y alcoxi;

R14a representa un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a; C(O)R28a;

R13a y R14a opcionalmente pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y Nalquilo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

R15a y R16a, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además iguales o diferentes de R13a, se eligen entre los mismos valores que R13a y opcionalmente pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12A y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

R17a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo;

R18a, que puede ser igual o diferente de R6, representa los mismos valores que R6;

R19a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo;

R20a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a; arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8a;

R19a y R20a, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, además pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros

que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12a y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

R21a, que puede ser igual o diferente de R13a, se elige entre los valores de R13a y además representa un átomo de hidrógeno;

R22a y R23a, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, e iguales o diferentes de R6a, se eligen entre los valores de R6a y además pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12a y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

R24a y R25a, que pueden ser iguales o diferentes, representan un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno, y radicales OH y alcoxi, o como alternativa R24a y R25a opcionalmente pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, N-alquilo y N-C(O)alquilo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F) y OH, radicales alquilo, alcoxi u oxo;

R26a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F) y radicales OH y alcoxi;

R27a, que puede ser igual o diferente de R26a, se elige entre los valores de R26a;

R26a y R27a, también puede formar opcionalmente, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, N-alquilo y N-C(O)alquilo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y OH, radicales alquilo, alcoxi u oxo;

R28a, que puede ser igual o diferente de R26a, se elige entre los valores de R26a;

R29a, que puede ser igual o diferente de R26a, se elige entre los valores de R26a;

R30a, que puede ser igual o diferente de R26a, se elige entre los valores de R26a;

n representa los números enteros 0, 1 y 2;

p representa los números enteros 0, 1 y 2;

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

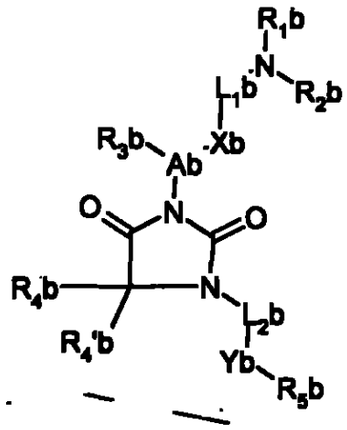
Es un objeto especial de la invención los productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, de tal forma que p representa el número entero 0 y cada uno de los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) tienen uno cualquiera de los valores definidos en la presente invención.

Es un objeto especial de la invención los productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, de tal forma que p representa el número entero 1 y cada uno de los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) tienen uno cualquiera de los valores definidos en la presente invención.

Es un objeto especial de la invención los productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, de tal forma que p representa el número entero 2 y cada uno de los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) tienen uno cualquiera de los valores definidos en la presente invención.

Más particularmente, 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):



(Ib)

Ab representa fenilo, heteroarilo o un radical cíclico de 7 a 11 miembros carbocíclico o heterocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R3b;

Xb representa un enlace sencillo o los siguientes radicales divalentes: -N(R6b)-; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6b)-C(O)- y -N(R6b)-SO2-;

L1b representa un radical alquileno que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH y alcoxi;

El radical NR1bR2b es tal que:

R1b y R2b, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo, estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7b; arilo y heteroarilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8b;

y R2b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo, estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7b;

o R1b y R2b forman, 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, N-alquilo y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7b;

o NR1b con L1b o NR2b con L1b conjuntamente forman un heterociclo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7b;

R3b representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alcoxi (-OCH3) o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; átomos de OCF3 y $S(O)_n$-alquilo, en donde el resto alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más F; alquilamino, opcionalmente sustituido con uno o más F; dialquilamino, donde los dos restos alquilo pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical heterocíclico de 4 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, N, N-alquilo y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre F y radicales alquilo y alcoxi;

R4b y R4'b, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno F y un radical alquilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más F; entendiéndose que dos sustituyentes

R4b pueden formar, con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo espirocíclico de 3 a 5 miembros;

L2b se elige entre un enlace sencillo y metileno;

Yb representa un radical heteroarilo monocíclico o bicíclico elegidos entre piridilo, pirimidinilo, piridazina, pirazina, azaindolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, furazanilo, morfolinilo, pirrolidinilo, indazolilo, 3H-imidazo-(4,5b)-piridina, 1H-pirazolo-(3,4b)-piridina, 1H-pirazolo-(3,4d)-pirimidina, piperidilo, tienilo, indolilo, pirrolilo, purinilo, benzoxazinilo, bencimidazolilo, estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de R5b;

R5b representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; alquilo; cicloalquilo; -NHR20b; -NHCOR20b; -NHCONR19bR20b; -NH-S(O)2-R20b;

R6b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R6b y NR1bR2b opcionalmente pueden formar conjuntamente un heterociclo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7b;

R7b representa un átomo de halógeno; hidroxilo; ciano; COOH; -CF3; alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, -NHCO-alquilo, -CO(NH-alquilo) y CO(Ndialquilo), donde los restos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno, OH y metoxi; un arilo radical opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi; un heterociclo de 4 a 7 miembros; heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y NH2, radicales alquilo y alcoxi;

R8b, que puede ser igual o diferente de R7b, se elige entre los valores de R7b y además representa un átomo de halógeno y radicales -OCF3, alquilenodioxi y difluorometilenodioxi;

R19b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo;

R20b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7b; arilo y heteroarilo, opcionalmente

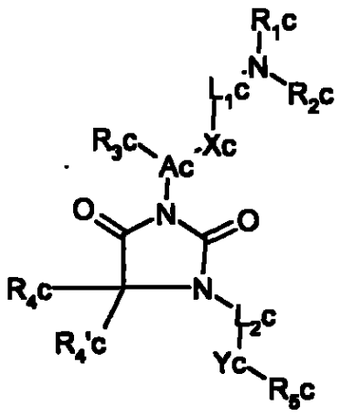
sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8b;

R19b y R20b, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, además pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y Nalquilo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7b;

n representa los números enteros 0, 1 y 2;

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).

Aún más particularmente, un objeto de la presente invención son los productos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) como se han definido anteriormente, que corresponden a la fórmula (Ic):



(Ic)

en la que

A representa un fenilo, un heteroarilo de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos heterocíclicos condensados seleccionados de la siguiente lista: 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, indolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, 2,3-dihidro-benzotiazol, tetrahidroquinolina o tetrahidroisoquinolina;

estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre radicales alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alquilamino y dialquilamino y estando cada alquilo opcionalmente sustituido con uno o más F; radicales -OCF3, SCF3 y SO2CF3;

Xc representa un enlace sencillo o los siguientes radicales divalentes: -N(R6c)-; -O-; -C(O)-; y -N(R6c)-C(O)-;

L1c representa un radical alquileno que contiene de 1 a 4 átomo de carbono, opcionalmente sustituido con un radical hidroxilo;

R1c y R2c, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1c representa un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno; hidroxilo; alcoxi; ciano, carboxilo libre o esterificado, fenilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, alquilamino, dialquilamino, -NHCO-alquilo, -CO(NH-alquilo), CO(Ndialquilo) y radicales heteroarilo de 5, 6 ó 7 miembros, saturados, parcialmente saturados o insaturados que contienen uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y alquilo, NH2 y radicales alcoxi; o como alternativa R1c representa un radical fenilo o un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo, y opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, NH2 y alcoxi;

y R2c representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

o R1c y R2c forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, N, NH, N-alquilo y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, alcoxi, CF3 y carboxilo libre o esterificado;

o NR1c con L1c o NR2c con L1C conjuntamente forman un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, alcoxi y carboxilo libre o esterificado;

L2c se elige entre un enlace sencillo y metileno;

R4c y R4'c, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más

átomos de halógeno; entendiéndose que dos sustituyentes R4c pueden formar, con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo espirocíclico de 3 miembros a 5 miembros;

Yc representa un radical heteroarilo elegido entre pirid-4-ilo, pirimidin-4-ilo, quinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo; azaindol-4-ilo y quinazolin-4-ilo, estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R5c;

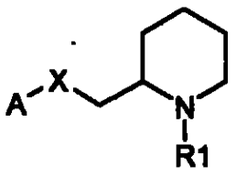
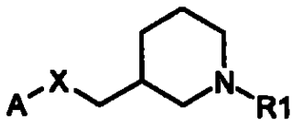
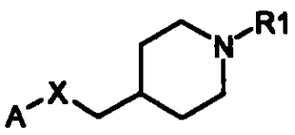
R5c representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno; un radical alquilo, cicloalquilo, NH2, -NH-cicloalquilo, -NHCO-alquilo, -NHCO-cicloalquilo, -NHCONH-alquilo o -NHCON(dialquilo), estando los restos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F) y radicales alcoxi, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo, N-metil-piperazinilo y COOH; NH-arilo, NH-heteroarilo, -NHCO-arilo y -NHCO-heteroarilo; donde los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, alcoxi y COOH;

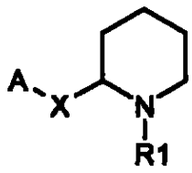
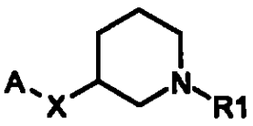
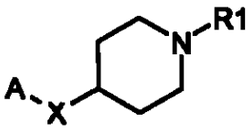
R6c representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R6c y NR1cR2c opcionalmente pueden formar conjuntamente un heterociclo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F) y radicales alquilo y alcoxi,

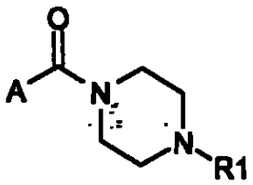
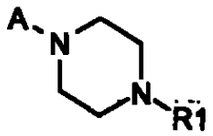
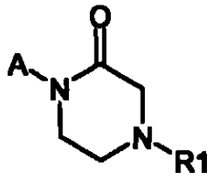
estando dichos productos de fórmula (Ic) en todas las formas racémicas, enantioméricas y diastereoisoméricas posibles, y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ic).

Como ilustraciones de radicales de acuerdo con la presente invención, sin embargo sin limitar la presente invención, a continuación se proporcionan ejemplos de NR1 que forman un anillo con L1 o NR2 que forman un anillo con L1:

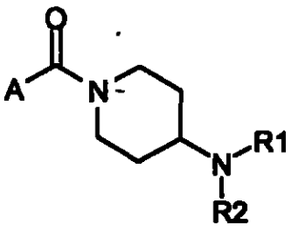
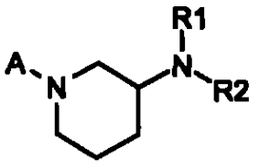
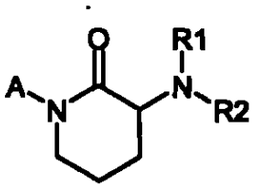




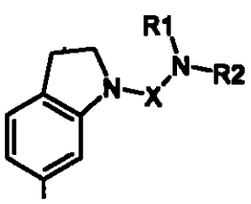
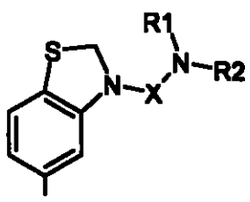
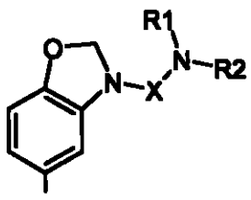
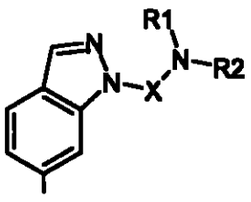
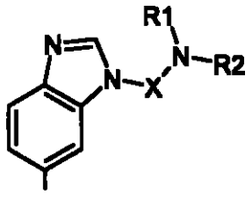
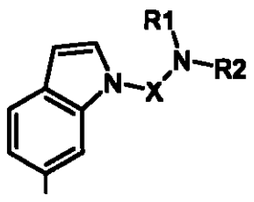
Los ejemplos presentados a continuación proporcionan, sin limitar el alcance de la presente invención, una ilustración de radicales que puede formar R2 con R6,

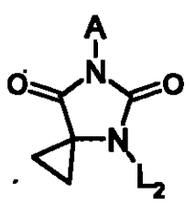
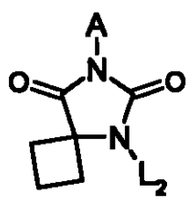
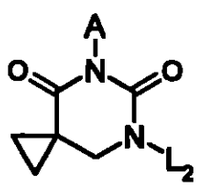
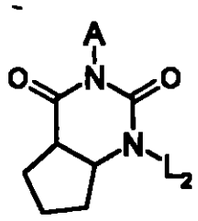
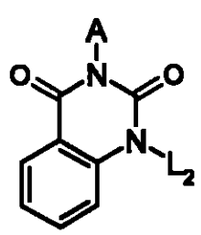
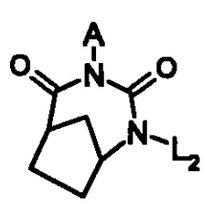
Los ejemplos presentados a continuación proporcionan, sin limitar el alcance de la presente invención, una ilustración de radicales que puede formar R6 con L1,

Los ejemplos presentados a continuación proporcionan, sin limitar el alcance de la presente invención, una ilustración de radicales que puede representar A como un radical heterocíclico condensado.

Los ejemplos presentados a continuación proporcionan, sin limitar el alcance de la presente invención, una ilustración de radicales cíclicos de 3 a 10 miembros que pueden formar dos sustituyentes R4, junto con el o los átomos de carbono a los que están unidos:

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

A representa un radical fenilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, o indolilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre los valores de R3,

X representa un enlace sencillo, -NH-alk-, alquileno, –O-, –Nalk-CO-, –NH-CO, –NH-CO-alk-, –NH-CO-NH-, -CO-NH-,

-SO2,-NR6d o -CO-,

L1 representa un enlace sencillo, un radical alquileno que contiene de 1 a 5 átomo de carbono opcionalmente sustituido con un radical hidroxilo, un radical cicloalquilalquilo o un radical fenilo,

R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno y radicales hidroxilo, alcoxi, NH2, NH(alk), N(alk)2, ciano, carboxilo libre o esterificado, fenilo y cicloalquilo de 3 a 7 miembros y un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, opcionalmente sustituidos con uno o más radicales alquilo y que contienen uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo,

o R1 representa un radical cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un radical fenilo o un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo y que contienen uno o más heteroátomos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo,

y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

o R1 y R2 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo, estando este radical formado por R1 y R2 con N opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo, halógeno, NH2, NH(alk), N(alk)2, CF3 y carboxilo libre o esterificado,

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

o NR1R2 forma con L1 un heterociclo de 4 a 10 miembros saturado o insaturado que contiene al menos un átomo de nitrógeno y que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo, estando este radical formado por NR1R2 con L1 opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo, cicloalquilo y carboxilo libre o esterificado,

R3 representa uno o más sustituyentes del anillo A, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo o alcoxi que contiene hasta 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más F; alquil-S(O)n opcionalmente sustituido con F; OCF3;SO2CF2; o SCF3; donde n representa 0 ó 2;

R4 y R4', que pueden ser iguales o diferentes, se eligen entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo que contiene hasta 4 átomos de carbono,

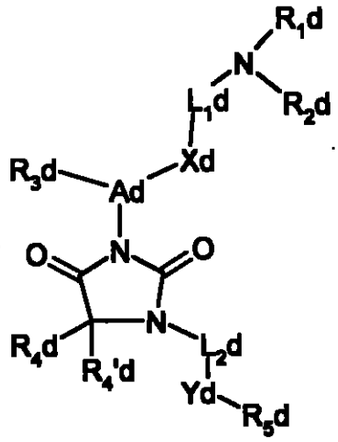
R6 representa un átomo de hidrógeno, un radical acilo opcionalmente sustituido con uno o más F o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

L2 representa un radical alquileno,

Y2 representa un radical quinolilo, piridilo o pirimidinilo, opcionalmente sustituido con NH2;

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, un objeto de la presente invención son los productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, que corresponde a la fórmula (Id):



(Id)

I

en la que:

Ad representa un radical fenilo o indolilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre los valores de R3d,

Xd representa –O-, –NH-CO, -NR6 o -CO-,

L1d representa un radical alquileno que contiene de 1 a 3 átomo de carbono opcionalmente sustituidos con un radical hidroxilo,

R1d y R2d, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1d representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno y radicales hidroxilo, alcoxi, ciano, carboxilo libre o esterificado, fenilo y cicloalquilo de 3 a 7 miembros y un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo y que contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo,

o R1d representa un radical cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un radical fenilo o un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o

insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo y que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo,

y R2d representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

o R1d y R2d forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo, estando este radical formado por R1a y R2d con N opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo, CF3 y carboxilo libre o esterificado,

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

o NR1dR2d forma con L1d un heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado que contiene al menos un átomo de nitrógeno y que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo, estando este radical formado por NR1dR2d con L1d opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo y carboxilo libre o esterificado,

R3d representa uno o más sustituyentes del anillo Ad, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo o alcoxi que contiene hasta 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más F; OCF3; SO2CF3; o SCF3;

R4d y R4'd, que pueden ser iguales o diferentes, se eligen entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo que contiene hasta 4 átomos de carbono,

L2d representa un radical alquileno,

Y2d representa un radical quinolilo, piridilo o pirimidinilo,

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).

En los productos de fórmula (Id), R1d y R2d son especialmente tales que:

R1d y R2d, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1d representa un radical alquilo (de 1 a 6 átomos de C) opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno y radicales hidroxilo; alcoxi; ciano; carboxilo libre o esterificado; fenilo; ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, isoxazolilo, furilo, pirazinilo, morfolinilo, piridilo e isotiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo,

o R2a representa un radical ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, hexahidropirano, pirrolidinilo, piperidilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo,

y R2d representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo

o R1d y R2d forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical morfolinilo, piperidilo, piperazinilo o pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo, CF3 y carboxilo libre o esterificado,

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

o NR1dR2d forma con L1d un radical piperidilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo y carboxilo libre o esterificado.

Especialmente, un objeto de la presente invención son productos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) como se ha definido anteriormente, en las que, cuando A representa un radical fenilo, entonces X representa –O-, -NR6 o –NH-CO y los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) se eligen entre los valores definidos para dichos sustituyentes,

donde dichos productos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) están 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), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id).

También especialmente, un objeto de la presente invención son los productos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) como se han definido anteriormente, en las que A representa un radical indolinilo, X representa –O-, -NR6, -CO- o –NR6-CO y los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) se eligen entre los valores definidos para dichos sustituyentes,

donde dichos productos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) están 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), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id).

Más específicamente, un objeto de la presente invención son

los productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, que se proporcionan a continuación:

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida

- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(dimetil-morfolin-4-il)-acetamida
- Trifluroroacetato de 2-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-acetamida
- Trifluroroacetato de 2-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-tiomorfolin-4-il-acetamida
- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-pirrolidin-1-il-acetamida
- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida
- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-piperidin-1-il-acetamida
- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-acetamida
- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-acetamida
- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida
- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-hidroxi-etilamino)-acetamida
- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-metoxi-etilamino)-acetamida
- Trifluroroacetato de 2-dimetilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluroroacetato de 2-(cianometil-amino)-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-piperidin-1-il)-acetamida
- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-acetamida

- Trifluroroacetato de 2-terc-butilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(1,2,2-trimetil-propilamino)-acetamida

- éster metílico del ácido ({[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-amino)-acético; compuesto con ácido trifluoroacético

- 2-(2,2-Difluoro-etilamino)-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-acetamida

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-acetamida

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[1,4]oxazepan-4-il-acetamida

- Éster metílico del ácido 1-{[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-pirrolidina-3-carboxílico

- 2-Azetidin-1-il-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-fluoro-etilamino)-acetamida

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetamida

- Trifluroroacetato del ácido ({[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-amino)-acético

- Trifluroroacetato de 2-ciclohexilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- Trifluroroacetato de 2-ciclopropilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-morfolin-4-il-propionamida

Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(dimetil-morfolin-4-il)-propionamida

Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionamida

- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-piperidin-1-il-propionamida

- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-tiomorfolin-4-il-propionamida

- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propionamida

- Trifluroroacetato de 3-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-propionamida

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-propionamida; compuesto con ácido trifluoroacético

- Trifluroroacetato de 3-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-propionamida

- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida

- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-piperidin-1-il-acetamida

- Trifluroroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida

- Trifluroroacetato de 2-dimetilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida

- Trifluroroacetato de 2-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida

- Trifluroroacetato de 2-terc-butilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida

- Trifluroroacetato de 2-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-isopropil-fenil]-acetamida

- 5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil- imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-amida del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico, trifluoroacetato

- 3-[3-(2-ciclopentilamino-etoxi)-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

- 3-(3-[2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-etoxi]-4-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

- 3-[3-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-etoxi]-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-[3,3-Dimetil-1-(2-morfolin-4-il-acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-[3,3-Dimetil-1-(2-tiomorfolin-4-il-acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-[4-Metoxi-3-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etoxi]-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-[4-Metoxi-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-(4-Metoxi-3-[2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-etoxi]-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-(4-Metoxi-3-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-etoxi]-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-[4-Metoxi-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-etoxi]-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-[3-[2-hidroxi-3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-propoxi]-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-[3-[2-hidroxi-3-(piridin-4-ilamino)-propoxi]-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-[3-[2-hidroxi-3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-propoxi]-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

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

Des esta forma, particularmente, un objeto de la presente invención son los productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones, que se proporcionan a continuación:

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(dimetil-morfolin-4-il)-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-tiomorfolin-4-il-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-pirrolidin-1-il-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-piperidin-1-il-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-hidroxi-etilamino)-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-metoxi-etilamino)-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-dimetilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-(cianometil-amino)-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-piperidin-1-il)-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-terc-butilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(1,2,2-trimetil-propilamino)-acetamida

- Éster metílico del ácido ({[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-amino)-acético; compuesto con ácido trifluoroacético
- 2-(2,2-Difluoro-etilamino)-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[1,4]oxazepan-4-il-acetamida
- Éster metílico del ácido 1-{[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-pirrolidina-3-carboxílico
- 2-Azetidin-1-il-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-fluoro-etilamino)-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetamida
- Trifluoroacetato del ácido ({[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-amino)-acético
- Trifluoroacetato de 2-ciclohexilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-ciclopropilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-morfolin-4-il-propionamida

Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(dimetil-morfolin-4-il)-propionamida

Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-piperidin-1-il-propionamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-tiomorfolin-4-il-propionamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propionamida
- Trifluoroacetato de 3-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-propionamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-propionamida; compuesto con ácido trifluoroacético
- Trifluoroacetato de 3-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-propionamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-piperidin-1-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-dimetilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-terc-butilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-isopropil-fenil]-acetamida
- [5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil- imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-amida del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico, trifluoro-acetato
- 3-[3-(2-ciclopentilamino-etoxi)-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-(3-[2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-etoxi]-4-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-[3-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-etoxi]-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin- 4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-[3,3-Dimetil-1-(2-morfolin-4-il-acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

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

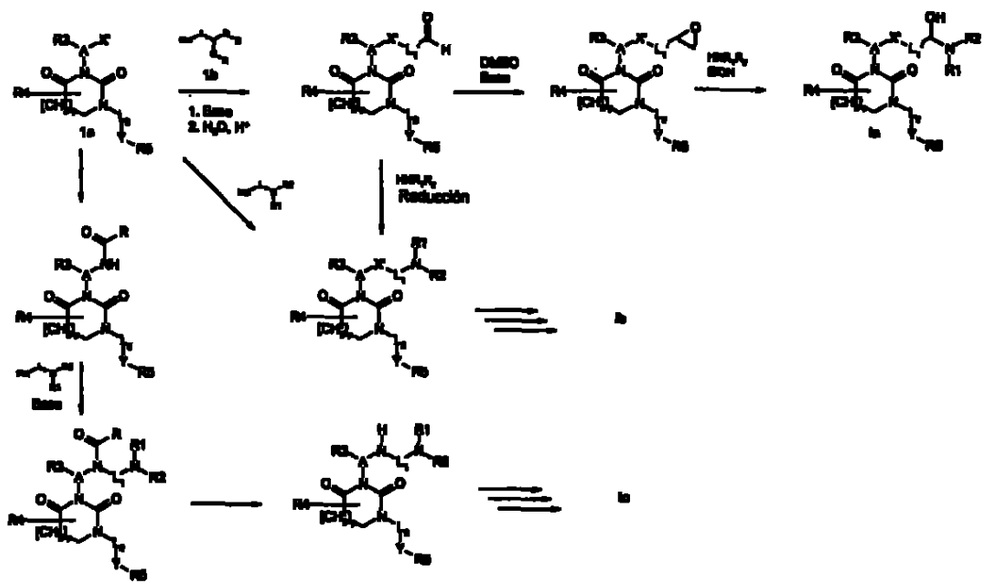
estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas, enantioméricas y diastereoisoméricas posibles, y además las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

Los compuestos de las fórmulas generales Ia, Ib y Ic en las que X' representa NR6, O o S están de acuerdo con las secuencias de reacción descritas en el esquema 1.

Para este fin, un intermedio de fórmula general 1a, en la que las variables tienen los significados mencionados anteriormente y en la que X' representa NH2, OH o SH, se hace reaccionar con un agente de alquilación difuncional de fórmula general 1b, por ejemplo un haloalcanal acetal. La reacción se realiza a granel o en un disolvente orgánico inerte, opcionalmente en presencia de una base. Un agente de alquilación preferido es bromoacetaldehído dietil acetal.

A partir del aldehído obtenido por hidrólisis del acetal, después se obtienen por aminación reductora los productos de fórmula Ib de acuerdo con la invención. Los compuestos en los que el grupo de unión L1 está sustituido con un hidroxilo (Ia) se preparan por conversión del aldehído en el correspondiente epóxido y posterior desciclación con aminas..

Una variante para acceder a I describe la alquilación directa de productos de fórmula general 1a con un haluro de aminoalquilo de fórmula general Hal-L_1-N(R1R2). En el caso en el que X' representa OH y SH, esta reacción se realiza preferiblemente en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, DMF, NMP o acetona, en presencia de una base tal como terc-butóxido potásico, carbonato potásico o carbonato de cesio. En el caso en el que X' representa NH2, el proceso preferiblemente se realiza en primer lugar con acilación y la amida intermedia se usa para la alquilación. Los radicales acilo preferidos son acetilo y trifluoroacetilo. Después, la retirada del grupo acilo una vez que se ha realizado la alquilación, conduce a compuestos de acuerdo con la invención que opcionalmente pueden convertirse en productos de fórmula general Ic mediante etapas adicionales.

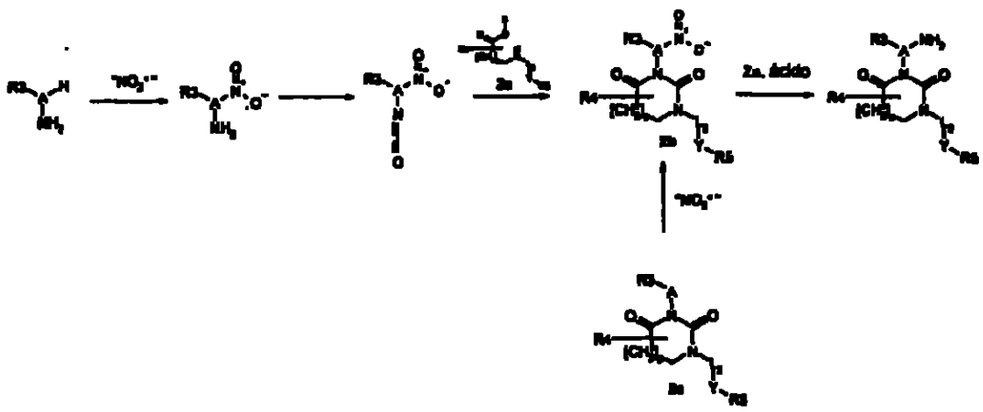


Esquema 1

Los materiales de partida de fórmula general 1a (X' = NH2) necesarios para esta secuencia pueden prepararse de acuerdo con el proceso indicado en el Esquema 2. Una nitroanilina adecuadamente sustituida, que puede obtenerse, por ejemplo, por nitración de la correspondiente anilina, en el presente caso se convierte en el correspondiente isocianato o en un derivado de reactividad similar, en un disolvente inerte bajo la acción de fosgeno, difosgeno, trifosgeno o carbonildiimidazol, en presencia o ausencia de una base auxiliar y, y se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general 2a para dar los compuestos heterocíclicos de fórmula general 2b. 2a preferiblemente se obtiene por aminación reductora del correspondiente derivado de aminoácido con un aldehído de fórmula general R5-Y-L_2'-CHO.

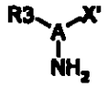
Como una variante, los intermedios de fórmula general 1a (X'= NH2) también pueden prepararse por nitración directa de los productos de fórmula general 2c.

La posterior reducción del compuesto nitro 2b se realiza por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de un metal de transición heterogéneo u homogéneo, preferiblemente un catalizador de un metal de transición heterogéneo. Como una variante, para este fin, la reducción puede realizarse con un metal no precioso en presencia de un ácido. Los agentes preferidos para esta reacción son cinc y ácido clorhídrico diluido, de forma particularmente preferida cinc y ácido acético glacial.



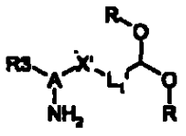
Esquema 2

De forma análoga, los componentes constituyentes de fórmula general 1a (X' = NH2, OH, SH), se obtienen cuando un sintón 3a correspondientemente sustituido, opcionalmente protegido en los grupos reactivos, se convierte en el correspondiente isocianato o en un derivado de reactividad similar, bajo la acción de fosgeno, difosgeno, trifosgeno o carbonildiimidazol, en presencia o ausencia de una base auxiliar, y se condensa con un derivado de aminoácido de fórmula general 2b, en un disolvente inerte, por ejemplo THF, tolueno, dioxano o acetato de etilo, opcionalmente en presencia de una base auxiliar, por ejemplo trietilamina o terc-butóxido potásico. La temperatura de la reacción preferiblemente está entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo del disolvente, de forma particularmente preferida a la temperatura del punto de reflujo. Como una variante, la ciclación también puede realizarse en una solución ácida acuosa a una temperatura elevada.

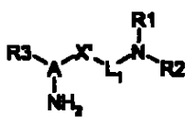


3a

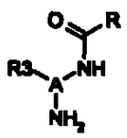
Una variante del proceso para preparar los compuestos de las fórmulas generales Ia, Ib y Ic, en las que X' representa NR6, O o S, consiste en convertir los componentes sustituyentes de fórmulas generales 3a-d en el correspondiente isocianato o en un derivado de reactividad similar, con fosgeno, difosgeno, trifosgeno o carbonildiimidazol, en presencia o ausencia de una base auxiliar, y después hacer reaccionar con un derivado de aminoácido de fórmula general 2a en las condiciones mencionadas para la preparación de 1a. Los intermedios obtenidos de esta forma después se convierten en compuestos de las fórmulas Ia-c de una forma similar a la de las reacciones descritas en el Esquema 1,



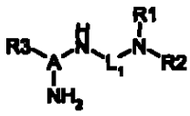
3b



3c



3d



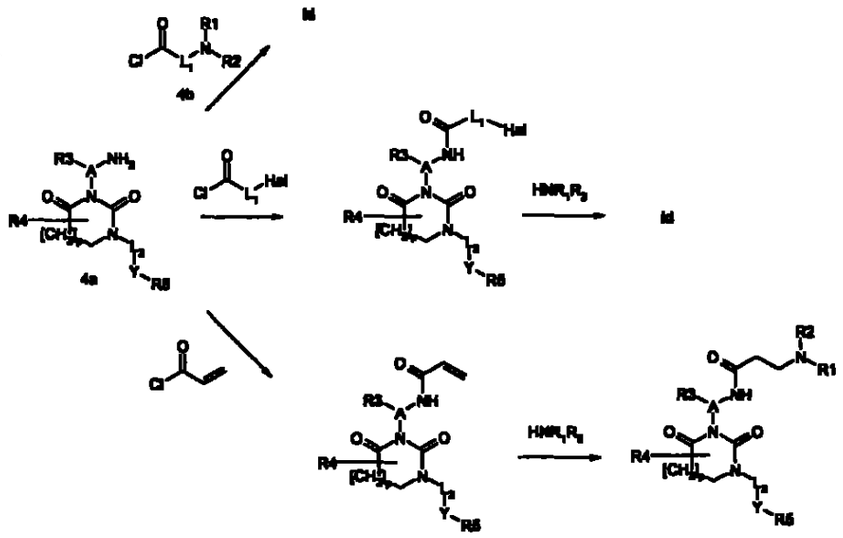
3e

Las arilaminas 3a se describen en parte en la bibliografía o pueden obtenerse de acuerdo con conversiones conocidas por los especialistas en la técnica a partir de derivados conocidos en la bibliografía. Las sustancias de partida 3b-e se obtienen a partir de 3a mediante rutas sintéticas que, en principio, son similares a las secuencias de reacción descritas en el Esquema 1, Para la conversión, el grupo amino libre, en el presente caso, se protege con los grupos protectores habituales o se enmascara en forma de una función nitro, y se reduce en una fase posterior.

Los compuestos de acuerdo con la invención, de fórmula general Id en la que X' representa -N(R6)-C(O)-, -N(R6)-C(O)-N(R6')-, -N(R6)-C(S)-N(R6')-, -N(R6)-C(O)O-, -N(R6)-SO2- o -N(R6)-SO2-N(R6'), se obtienen por reacción de un intermedio de fórmula general 4a con un reactivo difuncional, por ejemplo, ácidos halocarboxílicos activados, haloisocianatos o cloruros de halosulfonilo (Esquema 3). Los agentes preferidos son cloruro de cloroacetilo, cloruro de acriloílo, cloruro de 2-cloropropionilo y cloruro de clorometanosulfonilo, y además homólogos de los mismos. El acoplamiento preferiblemente se realiza en un disolvente inerte a una baja temperatura. El uso de una base es opcional. Entre los intermedios formados, los productos de fórmula Id se obtienen por reacción con una amina adecuadamente sustituida. Esta reacción puede realizarse en un disolvente orgánico inerte o a granel, opcionalmente en presencia de una base auxiliar.

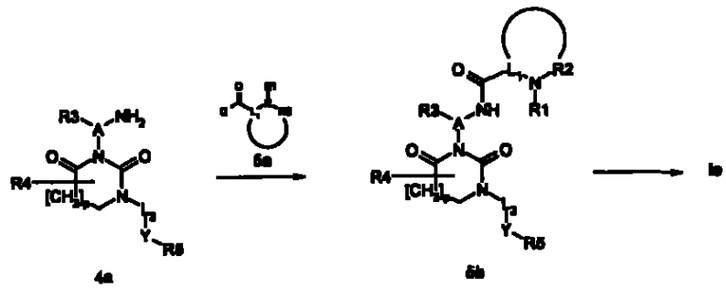
Usando cloruro de acriloílo en la primera etapa, después de la reacción con aminas se obtienen aminopropionilamidas de acuerdo con la invención.

Como una variante, también puede hacerse reaccionar 4a directamente con reactivos difuncionales amino-sustituidos de fórmula general 4a para dar productos de fórmula general Id.



Esquema 3

Los productos de fórmula general I en la que X representa -N(R6)-C(O)- y R2 y L1 forman un núcleo, se obtienen por reacción de productos de fórmula general 4a con un derivado de aminoácido activado de fórmula general 5, El aminoácido puede activarse por conversión en el cloruro de ácido o mediante reacciones de acoplamiento de amida que son suficientemente conocidas por los especialistas en la técnica. Los productos Ie obtenidos inicialmente pueden convertirse en otros compuestos Ie de acuerdo con la invención mediante otras conversiones.

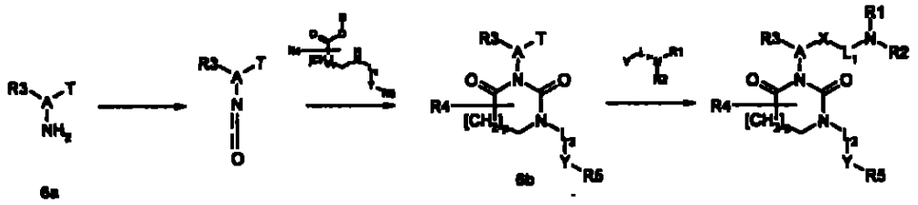


Esquema 4

De acuerdo con un procedimiento similar pueden obtenerse otros derivados cíclicos en los que X representa los significados mencionados anteriormente.

Los productos de fórmula general I, en la que X' representa -C(O)-N(R6)-, -SO2-NR6- o -C(O)O-, se obtienen de acuerdo con el Esquema 5, Los intermedios 6b, en los que -T representa –COOH, -COO-alquilo, -SO2OH, -SO2Cl o -SO2F, en el presente caso, se preparan por una secuencia de reacción como la que se ha descrito en el Esquema 2, Los compuestos 6a están disponibles en el mercado o

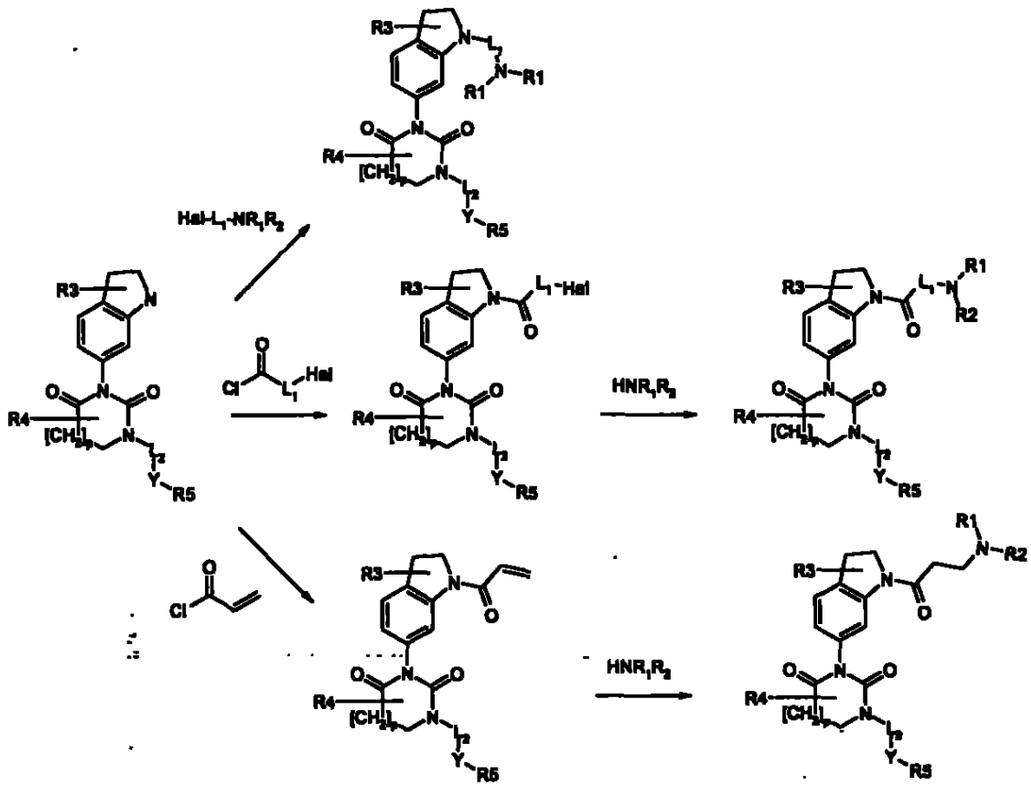
pueden prepararse a partir de derivados disponibles en el mercado mediante conversiones conocidas por los especialistas en la técnica. La condensación de 6b con un reactivo de fórmula V-L_1-N(R1R2) cuando V representa NH2, NR6, hidrógeno o hidroxilo, entonces da los compuestos deseados. En el caso de que T represente –COOH o -SO2OH, 6b se activa primero por la acción de agentes tales como, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o pentacloruro de fósforo. Como una variante, la activación puede realizarse con agentes de acoplamiento conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, TOTU o DCC.



Esquema 5

El Esquema 6 ilustra, a modo de ejemplo, la forma en la que pueden prepararse los compuestos en los que A representa un sistema que contiene un núcleo homocíclico o heterocíclico condensado.

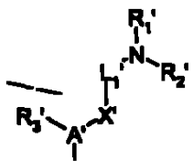
Para este fin, el sistema que contiene el núcleo A se une primero al heterociclo central de acuerdo con la secuencia de reacción descrita para el compuesto 2b. Después, los productos de fórmula general I se obtienen por alquilación, acilación, sulfonilación, carbamoilación o tiocarbamoilación y reacciones adicionales de los derivados obtenidos de esta forma.



Esquema 6

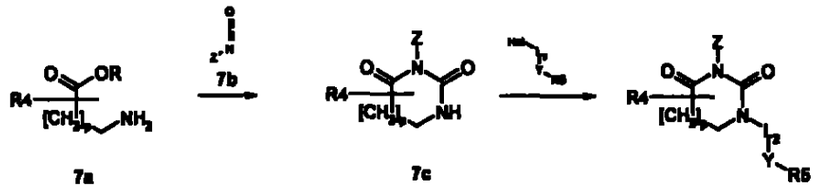
Los derivados de fórmula general R3-A-NH2 necesarios para la reacción, pueden obtenerse de acuerdo con o por analogía con procesos conocidos en la bibliografía. De esta forma, las indolinas necesarias para el ejemplo ilustrado pueden prepararse como se describe en el documento US6114365,

Los productos de fórmula general I además pueden obtenerse por reacción de un derivado de aminoácido de fórmula general 7a con un isocianato 7b o un análogo de reactividad similar, en donde Z representa un grupo A-, R3A- o R3A(X')- o representa



(Esquema 7) Los intermedios 7c formados después se convierten en productos de fórmula general I por alquilación con un haluro Hal-L_2-Y-R5 u otro reactivo de reactividad similar. Las reacciones de alquilación se realizan preferiblemente en un disolvente orgánico, por ejemplo dimetilformamida, N-metilpirrolidona, acetato de

etilo o acetona, en presencia de una base, por ejemplo, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico o terc-butóxido potásico. Preferiblemente se usan las bases de dimetilformamida y carbonato de cesio.



Esquema 7

Todos los procesos para preparar productos de fórmula general 1 se distinguen por el hecho de que la secuencia relativa de las etapas individuales es modificable y puede adaptarse a las necesidades respectivas, determinadas por la reactividad de los intermedios.

La invención también describe todas las reacciones con productos de fórmula I que conducen de nuevo a productos de fórmula general I. De esta forma, los compuestos de fórmula general I en la que X representa -N(R6)-C(O)- y R6 representa H pueden convertirse en productos de fórmula general I, en la que R6 representa un alquilo o un cicloalquilo. La conversión de un radical YR5, que representa una cloropiridina, en un radical YR5, que representa una aminopiridina, puede servir como un ejemplo adicional.

Puede apreciarse que todas las reacciones para la síntesis de productos de fórmula (I) son bien conocidas per se por los especialistas en la técnica y pueden realizarse en condiciones convencionales de acuerdo con o de forma análoga a procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en Houben-Weil, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), tieme-Verlag, Stuttgart, o Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York o en R.C. Larock en: Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989, Dependiendo de las circunstancias individuales. con el fin de evitar reacciones secundarias durante la síntesis de un compuesto de (I), puede ser necesario o ventajoso bloquear temporalmente grupos funcionales introduciendo grupos protectores, y desprotegerlos en una fase posterior en la síntesis, o introducir grupos funcionales en forma de grupos precursores que se convierten en los grupos funcionales deseados en una etapa de reacción posterior. Tales estrategias sintéticas y tales grupos protectores y grupos precursores que son adecuados en un caso individual, son conocidos por los especialistas en la técnica. Se describen prácticas convencionales, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts: "Protective Groups in

Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991, Si se desea, los productos de fórmula (I) pueden purificarse mediante procedimientos de purificación convencionales, por ejemplo, por recristalización o cromatografía. Los materiales de partida para la preparación de los productos de fórmula (I) están disponibles en el mercado o pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con o de forma análoga a procedimientos bibliográficos. Los compuestos obtenidos mediante los métodos sintéticos mencionados anteriormente constituyen un objeto adicional de la presente invención.

Los productos que son el objeto de la presente invención están dotados de propiedades farmacológicas ventajosas: Se ha descubierto que, especialmente, tienen propiedades inhibidoras de proteína quinasas.

Entre estas proteína quinasas, se menciona especialmente IGF1R.

También se menciona FAK. También se menciona AKT.

De esta manera, estas propiedades hacen que los productos de fórmula general (I) de la presente invención sean útiles como productos farmacéuticos para tratar tumores malignos.

Los productos de fórmula (I) también pueden usarse en el campo veterinario.

De esta manera, un objeto de esta invención son los productos de fórmula (I) como se han definido anteriormente como productos medicinales y también profármacos de los mismos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas, enantioméricas y diastereoisoméricas posibles, y también las sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

De esta manera, un objeto de la invención es el uso, como productos medicinales, de los productos de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) como se han definido anteriormente, y también profármacos de los mismos, estando dichos productos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) en todas las formas racémicas, enantioméricas y diastereoisoméricas posibles, y también las sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id).

De esta forma, más particularmente, un objeto de la presente invención es el uso, como productos médicos, de los productos de fórmula (I), que se proporcionan a continuación:

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(dimetil-morfolin-4-il)-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-tiomorfolin-4-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-pirrolidin-1-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-piperidin-1-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-hidroxi-etilamino)-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-metoxi-etilamino)-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-dimetilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-(cianometil-amino)-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-piperidin-1-il)-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-terc-butilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(1,2,2-trimetil-propilamino)-acetamida
- Éster metílico del ácido ({[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-amino)-acético; compuesto con ácido trifluoroacético
- 2-(2,2-Difluoro-etilamino)-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[1,4]oxazepan-4-il-acetamida
- Éster metílico del ácido 1-{[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-pirrolidina-3-carboxílico
- 2-Azetidin-1-il-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-fluoro-etilamino)-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetamida
- Trifluoroacetato del ácido ({[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-amino)-acético
- Trifluoroacetato de 2-ciclohexilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-ciclopropilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-morfolin-4-il-propionamida

Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(dimetil-morfolin-4-il)-propionamida

Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-piperidin-1-il-propionamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-tiomorfolin-4-il-propionamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propionamida

- Trifluoroacetato de 3-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-propionamida

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-propionamida; compuesto con ácido trifluoroacético

- Trifluoroacetato de 3-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-propionamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-piperidin-1-il-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-dimetilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-terc-butilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-isopropil-fenil]-acetamida

- [5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil- Imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-amida del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico, trifluoro-acetato

- 3-[3-(2-ciclopentilamino-etoxi)-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

- 3-(3-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-etoxi}-4-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-{3-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-[3,3-Dimetil-1-(2-morfolin-4-il-acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-[3,3-Dimetil-1-(2-tiomorfolin-4-il-acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-(4-Metoxi-3-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etoxi]-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-[4-Metoxi-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-(4-Metoxi-3-{2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-etoxi}-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-{4-Metoxi-3-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-etoxi]-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-{4-Metoxi-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-etoxi]-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-{3-[2-hidroxi-3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-propoxi]-4-metoxi-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-{3-[2-hidroxi-3-(piridin-4-ilamino)-propoxi]-4-metoxi-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-{3-[2-hidroxi-3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-propoxi]-4-metoxi-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

y además los profármacos de los mismos, 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 productos de fórmula (I).

De esta forma, más particularmente, un objeto de la presente invención es el uso, como productos médicos, de los productos de fórmula (I), que se proporcionan a continuación:

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(dimetil-morfolin-4-il)-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-tiomorfolin-4-il-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-pirrolidin-1-il-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-piperidin-1-il-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-hidroxi-etilamino)-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-metoxi-etilamino)-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-dimetilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-(cianometil-amino)-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-piperidin-1-il)-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-terc-butilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(1,2,2-trimetil-propilamino)-acetamida

- Éster metílico del ácido ({[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-amino)-acético; compuesto con ácido trifluoroacético

- 2-(2,2-Difluoro-etilamino)-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-acetamida

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-acetamida

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[1,4]oxazepan-4-il-acetamida

- Éster metílico del ácido 1-{[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-pirrolidina-3-carboxílico

- 2-Azetidin-1-il-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-fluoro-etilamino)-acetamida

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetamida

- Trifluoroacetato del ácido ({[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-amino)-acético

- Trifluoroacetato de 2-ciclohexilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-ciclopropilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-morfolin-4-il-propionamida

Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(dimetil-morfolin-4-il)-propionamida

Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-piperidin-1-il-propionamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-tiomorfolin-4-il-propionamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propionamida
- Trifluoroacetato de 3-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-propionamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-propionamida; compuesto con ácido trifluoroacético
- Trifluoroacetato de 3-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-propionamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-piperidin-1-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-dimetilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-terc-butilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-isopropil-fenil]-acetamida
- [5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil- imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-amida del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico, trifluoro-acetato
- 3-[3-(2-ciclopentilamino-etoxi)-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-(3-[2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-etoxi}-4-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-{3-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin- 4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

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

y además los profármacos de los mismos, 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 productos de fórmula (I). Los productos pueden administrarse por vía parenteral, bucal, perlingual, rectal o tópica.

De esta manera, un objeto de la invención son composiciones farmacéuticas, caracterizadas porque contienen, como principio activo, al menos uno de los productos medicinales de fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

Estas composiciones pueden estar en forma de soluciones o suspensiones inyectables, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, supositorios, cremas, pomadas y lociones. Estas formas farmacéuticas se preparan de acuerdo con los métodos habituales. El principio activo puede incorporarse en excipientes usados habitualmente en estas composiciones, tales como vehículos acuosos o no acuosos, talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, sustancias grasas de origen animal o vegetal, derivados de parafina, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes, y agentes conservantes.

La dosis habitual, que varía de acuerdo con el individuo tratado y la queja bajo consideración, puede ser, por ejemplo, de 10 mg a 500 mg al día por vía oral en el ser humano.

De esta manera, la presente invención se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de productos medicinales para inhibir la actividad de proteína quinasas y especialmente de una proteína quinasa.

De esta manera, la presente invención se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa es una proteína tirosina quinasa.

De esta manera, la presente invención se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa se elige entre el siguiente grupo:

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

Más particularmente, tal proteína quinasa se elige entre el siguiente grupo: IGF1, cdc7, Aurora1-2, Src, Jnk, FAK, KDR, IR, Tie2, CDK7, CDK2 y EGFR.

De esta manera, la presente invención se refiere particularmente al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa es IGF1R.

La presente invención también se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa es FAK.

La presente invención también se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa es AKT.

La presente invención también se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) donde la proteína quinasa está en un cultivo celular, y además se refiere a este uso en un mamífero.

De esta manera, la presente invención se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un producto medicinal para prevenir o tratar una enfermedad caracterizada por la desregulación de la actividad de una proteína quinasa y especialmente tal enfermedad en un mamífero.

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 perteneciente al siguiente grupo: trastornos de proliferación de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células mesangiales, acromegalia, trastornos metabólicos, alergias, asma, enfermedad de

Crohn, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular, envejecimiento, degeneración macular asociada con la edad, enfermedades oncológicas y cáncer.

De esta manera, la presente invención se refiere al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un producto medicinal para tratar enfermedades oncológicas.

La presente invención se refiere a particularmente al uso de productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un producto medicinal para tratar cánceres.

Entre estos cánceres, la presente invención tiene interés, más particularmente, en el tratamiento de tumores sólidos y en el tratamiento de cánceres que son resistentes a agentes citotóxicos.

Entre esos cánceres, la presente invención se refiere más particularmente al tratamiento de cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de útero, cáncer cerebral, cáncer renal, cáncer de la laringe, cáncer del sistema linfático, cáncer de tiroides, cáncer del tracto urogenital, cáncer del tracto genital incluyendo la vesícula seminal y la próstata, cáncer de huesos, cáncer de páncreas y melanomas.

Incluso más particularmente, la presente invención es de interés en el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de pulmón.

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) para la preparación de un producto medicinal para la quimioterapia del cáncer.

Como productos medicinales de acuerdo con la presente invención para la quimioterapia del cáncer, los productos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden usarse solos o en combinación con quimioterapia o radioterapia o, como alternativa, en combinación con otros agentes terapéuticos.

De esta manera, la presente invención se refiere especialmente a composiciones farmacéuticas como se han definido anteriormente, caracterizadas porque se usan como productos medicinales, en particular para la quimioterapia del cáncer.

De esta manera, la presente invención se refiere especialmente a las

225

composiciones farmacéuticas como se han definido anteriormente que contienen, además de los principios activos, otros productos medicinales de quimioterapia para combatir el cáncer.

Tales agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales usados comúnmente.

Como ejemplos de inhibidores conocidos de proteína quinasas, pueden mencionarse especialmente butirolactona, flavopiridol, 2-(2-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 tales agentes antiproliferativos pueden mencionarse, pero sin limitarse a esta lista, inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, los inhibidores de la topoisomerasa I, los inhibidores de la topoisomerasa II, agentes activos en microtúbulos, agentes alquilantes, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, compuestos que reducen la actividad de proteína quinasas y también compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, antiandrógenos, bengamidas, bifosfonatos y trastuzumab.

De esta manera, los ejemplos que pueden mencionarse incluyen agentes *anti-microtúbulos*, por ejemplo, *taxoides*, *vinca alcaloides*, *agentes alquilantes* tales como ciclofosfamida, agentes de intercalación en el ADN, por ejemplo, cis-platino, agentes que son interactivos sobre la topoisomerasa, por ejemplo, camptotecina y derivados, antraciclinas, por ejemplo, adriamicina, antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo y derivados, y similares.

De esta manera, la presente invención se refiere a productos de fórmula (I) como inhibidores de proteína quinasas, estando dichos productos de fórmula (I) en cualquier forma racémica, de isómero enantiomérico o diastereoisomérico 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.

La presente invención se refiere particularmente a productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente como inhibidores de IGF1R.

La presente invención también se refiere a productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente como inhibidores de FAK.

La presente invención también se refiere a productos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente como inhibidores de AKT.

Más particularmente, la presente invención se refiere a los productos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) y, en particular, (Id) como se han definido anteriormente, como inhibidores de IGF1R.

Más particularmente, la sección experimental presentada más adelante proporciona una ilustración de los esquemas de síntesis anteriores.

Los ejemplos cuya preparación se presenta a continuación ilustran la presente invención pero sin limitarla.

Ejemplo 1a : 3-nitro-4-(trifluorometoxi)-anilina

Se disolvieron 20 g (112,9 mmol) de 4-(trifluorometoxi)-anilina en 50 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se trató a -5°C con una mezcla de 24 ml de ácido sulfúrico concentrado y 6 ml de ácido nítrico. Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 3 h, la mezcla de reacción se vertió en 1 l de agua enfriada con hielo y se hizo alcalina con 200 ml de hidróxido amónico acuoso. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cloruro de metileno : metanol = 98: 2) y después por recristalización en cloruro de metileno/heptano. Rendimiento: 14,8 g

MS (ES+): m/e = 223

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,84

Ejemplo 1b : 5,5-Dimetil-3-(3-nitro-4-trifluorometoxi-fenil)-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Se trataron 29 g (146,5 mmol) de difosgeno en 300 ml de 1,2-dicloroetano a -20°C con una solución de 13 g (58,6 mmol) de 3-nitro-4-(trifluorometoxi)-anilina en 20 ml de 1,2-dicloroetano. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y después se calentó a 50 °C durante 3 h. Después de agitar durante una noche, el disolvente se evaporó y el aceite residual se recogió en 250 ml de THF. Se añadieron 13 g (58,6 mmol) de éster metílico del ácido 2-metil-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-propiónico en 250 ml de THF y la mezcla se calentó a 40 °C durante 1 h. el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cloruro de metileno : metanol = 95: 5). Rendimiento: 19,7 g.

MS (ES+): m/e = 425

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,61

Ejemplo 1c : 3-(3-amino-4-trifluorometoxi-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Se disolvieron 8,8 g (20,7 mmol) de 5,5-dimetil-3-(3-nitro-4-trifluorometoxi-fenil)-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona en 200 ml de ácido clorhídrico semi-concentrado. Se añadieron 30 g de polvo de cinc en porciones y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a TA, se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se hizo alcalina con una solución saturada de hidróxido sódico y se extrajo con cloruro de metileno. Las sales de cinc separadas se retiraron por filtración sobre celite. La evaporación de las fases orgánicas combinadas y la cromatografía ultrarrápida del residuo (gel de sílice, cloruro de metileno : metanol = 95: 5) dieron 4,7g del producto deseado.

MS (ES+): m/e = 395

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,27

Ejemplo 1d : N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-cloro-acetamida

Se disolvieron 500 mg (1,27 mmol) de 3-(3-amino-4-trifluorometoxi-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona y 172 mg (1,33 mmol) de base de Hünig en 20 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla se enfrió a -20 °C y se trató con una solución de 143 mg (1,27 mmol) de cloruro de cloroacetilo en 15 ml de 1,2-dicloroetano. Después de agitar 1 h a 0°C, se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico etanólico y la mezcla se evaporó a sequedad. El material de partida, que contenía base de hidrocloruro de Hünig se usó sin purificación adicional.

MS (ES+): m/e = 472

LC/MS Tiempo de retención [min] =

Ejemplo 1e : N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida

Se disolvieron 50 mg de N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-cloro-acetamida (material de partida, como se ha descrito anteriormente) en 2 ml de morfolina y la mezcla se calentó durante 1 h a 50°C. Posteriormente, la mezcla se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cloruro de metileno : metanol = 1, 98:2,2. 95:5) Rendimiento: 20 mg

MS (ES+): m/e = 522

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,97

Ejemplo 2: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(dimetil-morfolin-4-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 1e usando 2 ml de -2,6-dimetilmorfolina. El material de partida se purificó por HPLC preparativa. (Columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua (ácido trifluorácido al 0,1%) /acetonitrilo. Rendimiento: 25 mg

MS (ES+): m/e = 550

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,04

Ejemplo 3: Trifluoroacetato de 2-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 2 ml de ciclopentilamina. Rendimiento: 18 mg

MS (ES+): m/e = 520

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,11

Ejemplo 4: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 2 ml de 2,2,2-trifluoroetilamina en 1 ml de N-metilpirrolidona. Rendimiento: 10 mg

MS (ES+): m/e = 534

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,57

Ejemplo 5: Trifluoroacetato de 2-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 2 ml de dietilamina Rendimiento: 12 mg

MS (ES+): m/e = 508

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,05

Ejemplo 6: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-tiomorfolin-4-il-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 100 mg (0,21mmol) de N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-cloro-acetamida (material de partida, como se ha descrito anteriormente) y 2 ml de tiomorfolina Rendimiento: 26 mg

MS (ES+): m/e = 538

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,94

Ejemplo 7: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-pirrolidin-1-il-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 6 usando 2 ml de pirrolidina. Rendimiento: 24 mg

MS (ES+): m/e = 506

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,05

Ejemplo 8: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 2 ml de N-metilpiperazina. Rendimiento: 16 mg

MS (ES+): m/e = 535

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,01

Ejemplo 9: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-piperidin-1-il-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 2 ml de piperidina. Rendimiento: 20 mg

MS (ES+): m/e = 520

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,92

Ejemplo 10: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 6 usando 2 ml de 2-(aminometil)-piridina. Rendimiento: 35 mg

MS (ES+): m/e = 543

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,18

Ejemplo 11: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 6 usando 2 ml de 3-(aminometil)-piridina. Rendimiento: 32 mg

MS (ES+): m/e = 543

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,87

Ejemplo 12: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 6 usando 2 ml de 4-(aminometil)-piridina. Rendimiento: 35 mg

MS (ES+): m/e = 543

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,97

Ejemplo 13: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-hidroxi-etilamino)-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 6 usando 2 ml de etanolamina. Rendimiento: 36 mg

MS (ES+): m/e = 496

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,82

Ejemplo 14: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-metoxi-etilamino)-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 6 usando 2 ml de 2-metoxietilamina. Rendimiento: 33 mg

MS (ES+): m/e = 510

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,14

Ejemplo 15: Trifluoroacetato de 2-dimetilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 6 usando 2 ml de una solución 2 M de dimetilamina DMF. Rendimiento: 12 mg

MS (ES+): m/e = 480

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,85

Ejemplo 16: Trifluoroacetato de 2-(cianometil-amino)-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 6 usando 2 ml de aminoacetonitrilo. Rendimiento: 18 mg

MS (ES+): m/e = 491

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,20

Ejemplo 17: N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-piperidin-1-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 150 mg (0,21 mmol) de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-cloro-acetamida (material de partida, como se ha descrito anteriormente) y 1 ml de 4-metilpiperidina. Rendimiento: 30 mg

MS (ES+): m/e = 534

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,07

Ejemplo 18: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 17 usando 1 ml de N-metilhomopiperazina. Rendimiento: 60 mg

MS (ES+): m/e = 549

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,87

Ejemplo 19: Trifluoroacetato de 5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 17 usando 1 ml de terc-butilamina. Rendimiento: 52 mg

MS (ES+): m/e = 508

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,92

Ejemplo 20: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(1,2,2-trimetil-propilamino)-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 17 usando 1 ml de 2-amino-3,3-dimetilbutano. Rendimiento: 60 mg

MS (ES+): m/e = 536

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,13

Ejemplo 21: Éster metílico del ácido ({[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-amino)-acético compuesto con ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 17 usando hidrocloruro de glicinmetil éster y base de Hünig en DMF.

MS (ES+): m/e = 524

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,92

Ejemplo 22: 2-(2,2-Difluoro-etilamino)-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil- imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 17 usando 1 ml de 2,2-difluoretilamina. Rendimiento: 50 mg

MS (ES+): m/e = 516

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,03

Ejemplo 23: N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 1e usando 100 mg de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-cloro-acetamida (material de partida, como se ha descrito anteriormente) y 15 mg de 4,4-dimetilpiperidina. Rendimiento: 2,5 mg

MS (ES+): m/e = 548

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,09

Ejemplo 24: N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 1e usando 1 ml de 4-(trifluorometil)piperidina

MS (ES+): m/e = 588

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,30

Ejemplo 25: N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[1,4]oxazepan-4-il-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 1e usando 1 ml de hidrocloruro de homomorfolina y base de Hünig. Rendimiento: 10 mg

MS (ES+): m/e = 536

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,91

Ejemplo 26: Éster metílico del ácido 1-{[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-pirrolidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 1e usando 1 ml de carboxilato de metil-3-pirrolidina en 1 ml. Rendimiento: 22 mg.

MS (ES+): m/e = 564

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,11

Ejemplo 27: 2-Azetidin-1-il-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 6 usando 1 ml de azetidina en 1 ml de DMF. Rendimiento: 85 mg.

MS (ES+): m/e = 492

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,88

Ejemplo 28: N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-fluoro-etilamino)-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 1e usando hidrocloruro de 2-fluoroetilamina y base de Hünig. Rendimiento: 10 mg

MS (ES+): m/e = 498

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,93

Ejemplo 29: N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 1e usando 1 ml de N-(2-metoxietil)-metilamina. Rendimiento: 10 mg

MS (ES+): m/e = 524

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,91

Ejemplo 30: Trifluoroacetato del ácido ({[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-amino)-acético

Se disolvieron 100 mg (0,16 mmol) de éster metílico del ácido ({[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-amino)-acético en 5 ml dioxano/agua (9/1) y la mezcla se trató con 9,3 mg (0,39 mmol) de hidróxido de litio. Después de agitar durante 1 h a 50 °C, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa. (Columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) /acetonitrilo Rendimiento: 10 mg.

MS (ES+): m/e = 510

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,93

Ejemplo 31: Trifluoroacetato de 2-ciclohexilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 200 mg (0,43 mmol) de N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-cloro-acetamida y 1 ml de ciclohexilamina. Rendimiento: 90 mg.

MS (ES+): m/e = 534

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,09

Ejemplo 32: Trifluoroacetato de 2-ciclopropilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 250 mg (0,53 mmol) de N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-

imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-cloro-acetamida, 1 ml de ciclopropilamina y 1 ml de DMF. Rendimiento: 85 mg

MS (ES+): m/e = 492

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,89

Ejemplo 33a : N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acrilamida

Se disolvieron 1000 mg (2,54 mmol) de 3-(3-amino-4-trifluorometoxi-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona en 25 ml de 1,2-dicloroetano. la mezcla se enfrió a -20 °C y se trató con una solución de 272 mg (3,00 mmol) cloruro del ácido acrílico en 5 ml 1,2-dicloroetano. Se dejó que la mezcla alcanzara la TA y después se evaporó a sequedad. El material de partida se usó sin purificación adicional.

MS (ES+): m/e =

Ejemplo 33b : Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-morfolin-4-il-propionamida

Se disolvieron 50 mg de N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acrilamida (material de partida, como se ha descrito anteriormente) en 1 ml de morfolina y se agitó a TA durante 1 h. Posteriormente, la mezcla se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa. (Columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo). Rendimiento: 13,5 mg

MS (ES+): m/e = 536

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,93

Ejemplo 34: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(dimetil-morfolin-4-il)-propionamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 33b usando 1 ml de 2,6-dimetilmorfolina. Rendimiento: 57 mg

MS (ES+): m/e = 564

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,05

Ejemplo 35: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 33b usando 200 mg de N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-

trifluorometoxi-fenil]-acrilamida (material de partida, como se ha descrito anteriormente) y 1 ml de N-metilpiperazina. Rendimiento: 85 mg

MS (ES+): m/e = 549

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,82

Ejemplo 36: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-piperidin-1-il-propionamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 35 usando 1 ml de piperidina. Rendimiento: 118 mg

MS (ES+): m/e = 534

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,99

Ejemplo 37: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-tiomorfolin-4-il-propionamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 35 usando 1 ml de tiomorfolina. Rendimiento: 105 mg

MS (ES+): m/e = 552

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,02

Ejemplo 38: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propionamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 35 usando 1 ml de pirrolidina. Rendimiento: 100 mg

MS (ES+): m/e = 520

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,98

Ejemplo 39: Trifluoroacetato de 3-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-propionamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 35 usando 1 ml de ciclopentilamina. Rendimiento: 65 mg

MS (ES+): m/e = 534

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,08

Ejemplo 40: N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-propionamida; compuesto con ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 35 usando 1 ml de trifluoretilamina. Rendimiento: 49 mg

MS (ES+): m/e = 548

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,02

Ejemplo 41: Trifluoroacetato de 3-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-propionamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 35 usando 1 ml de dietilamina. Rendimiento: 75 mg

MS (ES+): m/e = 522

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,00

Ejemplo 42a : 4-isopropil-3-nitroanilina

Se disolvieron 25 g (185 mmol) de 4-isopropil-anilina en 260 ml de ácido sulfúrico concentrado la mezcla se trató a -5 °C con 17,9 g de ácido nítrico (65%). Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 0,5 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y el producto que precipitó se recogió por filtración.y se secó. Los 23,8 g resultantes de producto fueron esencialmente puros y se usaron para la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ES+): m/e = 181

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,96

Ejemplo 42b : 5,5-Dimetil-3-(3-nitro-4-isopropilfenil)-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Se trataron 6,04 g (30 mmol) de difosgeno en 50 ml de 1,2-dicloroetano a -20°C con una solución de 2 g (11,1 mmol) de 3-nitro-4-isopropil-anilina en 20 ml de 1,2-dicloroetano. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y después se calentó a 50 °C durante 5 h. Después de dejar en reposo durante una noche, el disolvente se evaporó y el aceite residual se recogió en 40 ml de THF. Se añadieron 3,93 g (18,7 mmol) de éster metílico del ácido 2-metil-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-propiónico in 30 ml de THF y la mezcla se calentó a reflujo durante 6h. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa. (Columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo Rendimiento: 2,7 g.

MS (ES+): m/e =441

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,67

Ejemplo 42c : 3-(3-amino-4-isopropil-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Se disolvieron 2,64 g (6,90 mmol)de 5,5-dimetil-3-(3-nitro-4-isopropil-fenil)-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona en 50 ml de ácido acético. Se añadieron 7,22 g de polvo de cinc en porciones mientras se mantenía la temperatura por

debajo de 45 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a TA, después se diluyó con 100 ml de agua, se hizo alcalina con una solución de hidróxido sódico 6 N y se extrajo con cloruro de metileno. Las sales de cinc separadas se retiraron por filtración sobre celite. La evaporación de las fases orgánicas combinadas produjo 1,53 g de producto, que se usó sin purificación adicional.

MS (ES+): m/e = 353

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,91

Ejemplo 42d : N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-cloro-acetamida

Se disolvieron 1,37 mg (3,89 mmol) de 3-(3-amino-4-isopropil-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona y 528 mg (4,08 mmol) de base de Hünig en 50 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla se enfrió a -20 °C y se trató con una solución de 439 mg (3,89 mmol) de cloruro de cloroacetilo en 20 ml de1,2-dicloroetano. Después de agitar durante 1h a 0°C, se añadieron 25 ml de ácido clorhídrico etanólico y la mezcla se evaporó a sequedad. El material de partida, que contenía base de Hünig se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 42e : Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 150 mg de N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-cloro-acetamida (material de partida como se ha descrito anteriormente) y 1 ml de la amina apropiada . El material de partida se purificó por HPLC preparativa. (Columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo Rendimiento: 70 mg

MS (ES+): m/e = 480

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,95

Ejemplo 43: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-piperidin-1-il-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 150 mg de N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-cloro-acetamida (material de partida como se ha descrito anteriormente) (material de partida como se ha descrito anteriormente) y 1 ml de la amina apropiada . El material de partida se purificó por HPLC preparativa. (Columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo Rendimiento: 80 mg

MS (ES+): m/e = 478

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,96

Ejemplo 44: Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 150 mg de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-cloro-acetamida (material de partida como se ha descrito anteriormente) y 1 ml de la amina apropiada . El material de partida se purificó por HPLC preparativa. (Columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo Rendimiento: 30 mg

MS (ES+): m/e = 491

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,94

Ejemplo 45: Trifluoroacetato de 2-dimetilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 150 mg de N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-cloro-acetamida (material de partida como se ha descrito anteriormente) y 1 ml una solución 2 M de dimetilamina en DMF. El material de partida se purificó por HPLC preparativa. (Columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo Rendimiento: 25 mg

MS (ES+): m/e = 438

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,98

Ejemplo 46: Trifluoroacetato de 2-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 150 mg de N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-cloro-acetamida (material de partida como se ha descrito anteriormente) y 1 ml de la amina apropiada . El material de partida se purificó por HPLC preparativa. (Columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo Rendimiento: 65 mg

MS (ES+): m/e = 466

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,00

Ejemplo 47: Trifluoroacetato de 2-terc-butilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 150 mg de N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-cloro-acetamida (material de partida como se ha descrito anteriormente) y 1 ml de la amina apropiada . El material de partida se purificó por HPLC preparativa. (Columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo Rendimiento: 50 mg

MS (ES+): m/e = 466

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,91

Ejemplo 48: Trifluoroacetato de 2-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-isopropil-fenil]-acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 150 mg de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-cloro-acetamida (material de partida como se ha descrito anteriormente) y 1 ml de la amina apropiada . El material de partida se purificó por HPLC preparativa. (Columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo Rendimiento: 50 mg

MS (ES+): m/e = 478

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,08

Ejemplo 49: [5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil- imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-amida del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico, trifluoro-acetato

Se disolvieron 48 mg (0,26 mmol) de hidrocloruro del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico en 5 ml de cloruro de tionilo y la mezcla calentó a reflujo durante 30 min. El exceso de cloruro de tionilo se retiró por evaporación y el cloruro de ácido resultante se disolvió en 5 ml cloruro de metileno. Esta solución se añadió a una solución de 100 mg (0,25 mmol) 3-(3-amino-4-trifluorometoxi-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona y 111 mg (0, 68 mmol) de base de Hünig y la mezcla se agitó durante una noche a TA y calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, después se secó y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa. (Columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo Rendimiento: 10 mg

MS (ES+): m/e = 520

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,86

Ejemplo 50: [5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil- imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-amida del ácido 1-metil-piperidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético

Se suspendieron 270 mg (1,50 mmol) de hidrocloruro del ácido 1-metil-piperidina-3-carboxílico en 20 ml cloruro de metileno, se añadieron 216 mg (1,70 mmol) de cloruro de oxalilo seguido de 11 mg de DMF y la mezcla se agitó a TA durante 15 h. El disolvente se retiró por evaporación. A 30 mg (0,15 mmol) del hidrocloruro de cloruro de ácido resultante se les añadieron 39 mg (0,10 mmol) de 3-(3-amino-4-trifluorometoxi-fenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona y 12 mg (0,10 mmol) de DMAP en 3 ml de cloruro de metileno. Después de agitar durante 2 h a TA, la mezcla se vertió una solución de bicarbonato sódico diluido, se extrajo con cloruro de metileno, después se secó y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa. (Columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo Rendimiento: 8 mg

MS (ES+): m/e = 520

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,92

Ejemplo 51a : 2-(2,2-Dietoxi-etoxi)-1-metoxi-4-nitro-benceno

Una suspensión de 7,50 g de 2-metoxi-5-nitro-fenol, 9,61 g 2-bromo-1,1-dietoxi-etano y 15,89 g de carbonato de cesio en 75 ml *de N,N*-dimetilformamida se agitó a 100°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa al 15 de hidróxido sódico y se extrajo dos veces 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 disolvió en una mezcla de acetato de etilo y n-heptano. Después de la retirada del acetato de etilo a presión reducida, el residuo resultante se retiró por filtración y la solución transparente se concentró a presión reducida. El residuo se sometió directamente a la reacción posterior sin purificación adicional. Rendimiento: 9,45 g

MS (ES+): m/e = -

1H-NMR (250 MHz, DMSO/TMS): d = 7,92 (d, 1H);7,82 (s, 1H); 7,19 (d, 1H), 4,83 (t, 1H), 4,08 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 1,13 (t, 6H)

Ejemplo 51a : 3-(2,2-Dietoxi-etoxi)-4-metoxi-fenilamina

Una mezcla de 10,70 g de 2-(2,2-dietoxi-etoxi)-1-metoxi-4-nitro-benceno y 1,20 g de paladio al 10% sobre carbono en 150 ml de metanol se agitó durante 2

horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción 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 sometió directamente a la reacción posterior sin purificación adicional.

Rendimiento: 7,90 g

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): d = 6,65 (d, 1H); 6,28 (d, 1H), 6,09 (dd, 1H), 4,77 (t, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,62 (m, 7H), 1,14 (t,6H)

Ejemplo 51c : 3-[3-(2,2-Dietoxi-etoxi)-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

A una solución de 317 mg de di-imidazol-1-il-metanona y 20 mg de imidazol en 4 ml de tetrahidrofurano se le añadió lentamente una solución de 500 mg de 3-(2,2-dietoxi-etoxi)-4-metoxi-fenilamina en 2 ml de tetrahidrofurano a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1 hora se añadieron 505 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 2 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 a un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%. La liofilización de la solución produjo un sólido blanco. Rendimiento: 300 mg

MS (ES+): m/e = 508

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): d = 8,88 (d,1H); 8,27 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,84 (t, 1H), 3,95 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,15 (t, 6H)

Ejemplo 51d : [5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-metoxi-fenoxi]-acetaldehído

Se disolvieron 410 mg de 3-[3-(2,2-Dietoxi-etoxi)-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona en 8 ml de 1,4-dioxano y se añadieron 2,05 ml de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla se agitó durante 2 horas a 80°C. La retirada del disolvente a presión reducida produjo un sólido blanco, que se coevaporó dos veces con tolueno. Rendimiento: 340 mg

MS (ES+): m/e = 434

1H-NMR(400MHz, DMSO/TMS): d = 9,70 (s,1H); 9,15 (d,1H); 8,50 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,10 (t, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,95 (t, 1H); 7,10 (m, 3H); 5,33 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 1,48 (s, 6H)

Ejemplo 51e : 3-[4-Metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Una solución de 20 mg de [5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-metoxi-fenoxi]-acetaldehído en 1 ml de 1,2-dicloroetano se trató con 8,02 mg de morfolina y 14,62 mg de triacetoxiborohidruro sódico. Después de agitar la mezcla de reacción durante 16 horas el disolvente se retiró 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. El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato.

Rendimiento: 8,6 mg

MS (ES+): m/e = 505

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9,98 (s, 1H); 8,89 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 1,44 (s,6H)

Ejemplo 52: 3-[4-Metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Los siguientes compuestos se prepararon por analogía al Ejemplo 51e usando 70 mg de [5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-metoxi-fenoxi]-acetaldehído como material de partida y las correspondientes aminas en lugar de morfolina. El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato.

Rendimiento: 44 mg

MS (ES+): m/e = 503

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9,31 (s, 1H); 8,94 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,45 (s, 6H)

Ejemplo 53: 3-(4-Metoxi-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Rendimiento: 50 mg

MS (ES+): m/e = 518

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,93 (d, 1H); 8,32 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 54: 3-{4-Metoxi-3-[2-(2-metoxi-etilamino)-etoxi]-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato. Rendimiento: 23,4 mg

MS (ES+): m/e = 493

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,92 (d, 1H); 8,73 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 55: 3-[3-(2-ciclopentilamino-etoxi)-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato. Rendimiento: 53,2 mg

MS (ES+): m/e = 503

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,92 (d, 1H); 8,70 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 56: 3-(4-Metoxi-3-{2-[(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amino]-etoxi}-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato. Rendimiento: 60,1 mg

MS (ES+): m/e = 530

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9,43 (m, 2H); 8,90 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,85 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 57: 3-{3-[2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-etoxi}-4-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato. Rendimiento: 17,6 mg

MS (ES+): m/e = 515

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9,23 (m, 2H); 8,91 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,68 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 58: 3-(4-Metoxi-3-{2-[(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amino]-etoxi}-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato. Rendimiento: 27,5 mg

MS (ES+): m/e = 541

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9,33 (m, 2H); 8,93 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 59 - 3-{4-Metoxi-3-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etoxi]-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Los siguientes compuestos se prepararon por analogía al Ejemplo 51e usando 80 mg de [5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-metoxi-fenoxi]-acetaldehído como material de partida y las correspondientes aminas en lugar de morfolina.

Rendimiento: 14,4 mg

MS (ES+): m/e = 548

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,91 (d, 1H); 8,29 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 60: 3-{4-Metoxi-3-[2-(2-piridin-4-il-etilamino)-etoxi]-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato. Rendimiento: 26,2 mg

MS (ES+): m/e = 540

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,93 (d, 1H); 8,86 (m, 2H), 8,68 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,15 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 61: 3-[4-Metoxi-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato. Rendimiento: 42,5 mg

MS (ES+): m/e = 489

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 10,05 (s, 1H); 8,91 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,20 – 3,05 (m, 6H), 2,10 – 1,80 (m, 4H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 62: 3-{3-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Rendimiento: 10,3 mg

MS (ES+): m/e = 479

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,90 (d, 1H); 8,65 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 63: 3-[3-(2-etilamino-etoxi)-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Rendimiento: 18,1 mg

MS (ES+): m/e = 463

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,90 (d, 1H); 8,58 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,38 (t, 2H), 3,08 (q, 2H); 1,45 (s, 6H), 1,23 (t, 3H)

Ejemplo 64: 3-(4-Metoxi-3-{2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-etoxi}-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Rendimiento: 46,7 mg

MS (ES+): m/e = 526

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9,30 (s, 1H); 8,92 (d, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,51 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,85 (s, 3H);3,46 (m, 2H); 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 65: 3-(4-Metoxi-3-{2-[(tiazol-2-ilmetil)-amino]-etoxi}-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Rendimiento: 37,8 mg

MS (ES+): m/e = 532

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9,55 (s, 1H); 8,90 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,77 (m, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 66 - 3-(4-Metoxi-3-[2-(2-piridin-3-il-etilamino)-etoxi]-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Rendimiento: 41,2 mg

MS (ES+): m/e = 540

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,92 (d, 1H); 8,82 (s, 2H), 8,59 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,42 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 67: 3-(4-Metoxi-3-{2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-etoxi}-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Rendimiento: 39,8 mg

MS (ES+): m/e = 526

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9,28 (s, 2H); 8,93 (d, 1H), 8,71 (d, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,15 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,27 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 68: 3-{4-Metoxi-3-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-etoxi]-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Rendimiento: 42,6 mg

MS (ES+): m/e = 519

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,90 (d, 1H); 8,75 (s, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 69: 3-{3-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin- 4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Rendimiento: 15,2 mg

MS (ES+): m/e = 555

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9,19 (s, 2H); 8,90 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,15 (m, 3H), 5,70 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 1,43 (s, 6H)

Ejemplo 70: 3-{4-Metoxi-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-etoxi]-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin- 4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El compuesto del título se preparó por analogía al Ejemplo 51e usando 100 mg de [5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-metoxi-fenoxi]-acetaldehído como material de partida y 4-amino-1-metilpiperidina en lugar de morfolina.

Rendimiento: 25,0 mg

MS (ES+): m/e = 532

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,87 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,25 (m, 3H)

Ejemplo 71b - Éster butílico del ácido 3-{2-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-metoxi- fenoxi]-etilamino}-pirrolidina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó por analogía al Ejemplo 51e usando 70 mg de [5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-metoxi-fenoxi]-acetaldehído como material de partida y éster terc-butílico del ácido 3-amino-pirrolidina-1-carboxílico en lugar de morfolina. El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato. Rendimiento: 44 mg

MS (ES+): m/e = 604

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,97 (m, 2H); 8,90 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,70 – 3,40 (m, 3H), 3,29 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,44 (s, 6H), 1,41 (s, 9H)

Ejemplo 71a : 3-{4-Metoxi-3-[2-(pirrolidin-3-ilamino)-etoxi]-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Una solución de 40 mg éster terc-butílico del ácido 3-{2-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-metoxi-fenoxi]-etilamino}-pirrolidina-1-carboxílico en 2 ml de una solución 8 N de ácido clorhídrico en metanol se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en una mezcla de 2 ml de agua y 1 ml de acetonitrilo. La liofilización de la mezcla resultante produjo una espuma blanca. El producto se obtuvo como su sal hidrocloruro. Rendimiento: 25,1 mg

MS (ES+): m/e = 504

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9,35 (m, 1H); 9,26 (m, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,45 (s, 6H)

Ejemplo 72: 3-{3-[2-hidroxi-3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-propoxi]-4-metoxi-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

A una solución de 60,92 mg de yoduro de trimetilsulfoxonio en 1 ml de dimetilsulfóxido se le añadieron 6,64 mg de hidruro sódico a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos se añadieron 100 mg de [5-(4,4-dimetil-2,5-

dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-metoxi-fenoxi-acetaldehído y la mezcla se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se repartió entre 2 ml de acetato de etilo y 2 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en 1 ml de etanol y se añadieron 23,37 mg de tetrahidro-piran-4-ilamina. La solución resultante se agitó 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: 12,8 mg

MS (ES+): m/e = 549

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,90 (d, 1H); 8,55 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,08 (m, 3H), 5,93 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,43 (s,6 H)

Ejemplo 73 - 3-{3-[2-hidroxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-4-metoxi-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El siguiente compuesto se preparó por analogía al Ejemplo 72 usando 100 mg de [5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-metoxi-fenoxi]-acetaldehído como material de partida y 1-metil-piperazina en lugar de tetrahidro-piran-4-ilamina. Rendimiento: 7,9 mg

MS (ES+): m/e = 548

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,92 (d, 1H); 8,29 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,95 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 1,43 (s, 6H)

Ejemplo 74: 3-(3-{2-hidroxi-3-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-propoxi}-4-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El siguiente compuesto se preparó por analogía al Ejemplo 72 usando 100 mg de [5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-metoxi-fenoxi]-acetaldehído como material de partida y piridin-4-il-metilamina en lugar de tetrahidro-piran-4-ilamina. El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato. Rendimiento: 10,2 mg

MS (ES+): m/e = 556

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9,13 (s, 2H); 8,92 (d, 1H), 8,69 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,08 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 75 - 3-[3-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi)-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Los siguientes compuestos se prepararon por analogía al Ejemplo 72 usando las correspondientes aminas en lugar de tetrahidro-piran-4-ilamina.

Rendimiento: 23,4 mg

MS (ES+): m/e = 535

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,92 (d, 1H); 8,30 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,03 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,55 – 3,12 (m, 8H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 76: 3-{3-[2-hidroxi-3-(piridin-4-ilamino)-propoxi]-4-metoxi-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Rendimiento: 20,3 mg

MS (ES+): m/e = 542

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,90 (d, 1H); 8,30 (d, 1H), 8,10 (m, 4H), 7,85 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,82 (d, 2H), 5,70 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 77 - 3-{3-[2-hidroxi-3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-propoxi]-4-metoxi-fenil}-5,5-dimetil- 1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El siguiente compuesto se preparó por analogía al Ejemplo 72 usando 4-amino-1-metil-piperidina en lugar de tetrahidro-piran-4-ilamina. En este caso, el producto bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna C18 de fase inversa, elución con un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%). La liofilización de la solución produjo un sólido blanco. Rendimiento: 3,0 mg

MS (ES+): m/e = 562

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,90 (d, 1H); 8,77 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 5,95 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,00 – 2,70 (m, 8H), 3,83 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 78 - 3-{3-[2-hidroxi-3-(pirrolidin-3-ilamino)-propoxi]-4-metoxi-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El siguiente compuesto se preparó por analogía al Ejemplo 72 usando éster terc-butílico del ácido 3-amino-pirrolidina-1-carboxílico en lugar de tetrahidro-piran-4-ilamina. En este caso, el producto se disolvió in 2 ml de una solución 8 N de ácido clorhídrico en metanol y la solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en una mezcla de 2 ml de agua y 1 ml de acetonitrilo. Después de la liofilización de la solución, 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 blanco. Rendimiento: 8,5 mg

MS (ES+): m/e = 534

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9,00 (m, 2H); 8,90 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,10 (d, 1H); 7,84 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 5,95 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,99 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,44 (s, 6H)

Ejemplo 79a - 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, El compuesto del título se preparó por analogía al Ejemplo 51c usando 100 mg de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en lugar de éster metílico del ácido 2-amino-tiazol-5-carboxílico. Rendimiento: 28 mg

MS (ES+): m/e = 457

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 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 79b - 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-1*H*-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

1H-NMR (500MHz, DMSO/TMS): d = 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)

Ejemplo 79c : 3-[3,3-Dimetil-1-(2-morfolin-4-il-acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

A una solución de 50 mg de 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona en 1 ml de 1,2-dicloroetano se le añadieron 0,04 ml de etil-diisopropil-amina y 13,67 mg de cloruro de cloroacetilo a 0°C. Después de agitar durante 1 hora a 0°C se añadieron 10,5 mg de morfolina y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se añadieron 10,5 mg de morfolina y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. 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 la solución produjo un sólido blanco. Rendimiento: 26,0 mg

MS (ES+): m/e = 542

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 10,28 (m, 1H); 8,92 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,90 (m, 6H), 3,48 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,38 (s, 6H)

Ejemplo 80 - 3-[3,3-Dimetil-1-(2-tiomorfolin-4-il-acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil- 1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El siguiente compuesto se preparó por analogía al Ejemplo 79c usando tiomorfolina en lugar de morfolina. Rendimiento: 12,5 mg

MS (ES+): m/e = 558

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9,95 (m, 1H); 8,90 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,38 (s, 6H)

Los experimentos de LC/UV/MS se realizaron con una bomba Waters 1525, un detector de UV Waters 2488, y un espectrómetro de masas multiplexed ESI-TOF (Micromass MUX-LCT) usando columnas YMC J'sphere H80 (30*2,1 mm, 4u, 80A). Los datos de UV se registraron a 220 nm y a 254 nm. Para separación de gradiente, H2O+0,05% TFA y ACN+ 0,05% TFA se mezclaron en proporciones de 95:5 (0 min) a 5:95 (3,4 min) a 5:95 (4,4 min) a un caudal de 1 ml min-1,

Ejemplo 81

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenil]-2-(4-metilpiperidin-1-il)acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 42e.

M+H+ medido = 492

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,36

Ejemplo 82

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenil]-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 42e.

M+H+ medido = 492

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,17

Ejemplo 83

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]nicotinamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Se añadieron 51 mg (0,51 mmol) de trietilamina y 45 mg (0,25 mmol) de cloruro de 3-nicotinilo a 100 mg (0,25 mmol) de 3-(3-amino-4-trifluorometoxifenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona en 5 ml de THF y la mezcla se agitó a TA durante 6 h. Para el tratamiento, la mezcla se añadió a agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El residuo restante se purificó por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%). Rendimiento: 50 mg.

M+H+ medido = 500

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,04

Ejemplo 84

2-(2,2-Difluoroetilamino)-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimadazolidin-1-il)-2-isopropilfenil]acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 42e

usando 1 ml de difluoroetilamina.

Rendimiento: 80 mg

M+H+ medido = 474

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,95

Ejemplo 85

2-({[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilimetilimidazolidina-1-il)-2-trifluorometoxifenilcarbamoil]metil}amino)acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el ejemplo 2 usando 69 mg (0,63 mmol) de hidrocloruro de glicinamida en 5 ml de DMF y 162 mg (1,26 mmol) de base de Hünig.

M+H+ medido = 509

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,53

Ejemplo 86

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-3-piridin-3-ilpropionamida

Se disolvió 1,0 g (6,6 mmol) de ácido 2-piridilpropiónico en 20 ml de cloruro de metileno, se añadieron 1,92 g (15,1 mmol) de cloruro de oxalilo y 3 gotas de DMF, y la mezcla se agitó a TA durante 3,5 h y finalmente se concentró. Se disolvieron 78 mg (0,38 mmol) del hidrocloruro de cloruro de ácido resultante en 5 ml de cloruro de metileno y la mezcla se añadió a una solución de de 100 mg (0,25 mmol) de 3-(3-amino-4-trifluorometoxifenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona y 38,5 mg (0,38 mmol) de trietilamina en 7,5 ml de cloruro de metileno. Después de agitar durante 2,5 horas a TA, la mezcla se concentra y el residuo restante se purifica por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%). Las bases libres se obtienen a partir de las fracciones de valor, por tratamiento con una solución de hidrogenocarbonato sódico.

Rendimiento: 40 mg

M+H+ medido = 528

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,97

Ejemplo 87

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-3-tiazol-2-ilpropionamida

Se preparó como se ha descrito para el ejemplo 86.

M+H+ medido = 534

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,15

Ejemplo 88

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-2-piridin-2-ilacetamida

Se disolvieron 1,0 g (5,8 mmol) de hidrocloruro del ácido 2-piridilacético en 7,5 ml de cloruro de acetilo, se añadieron 2,40 g (11,5 mmol) de pentacloruro de fósforo y la mezcla se agitó durante una noche. Posteriormente, la mezcla se mezcló con 670 mg de acetona, y el precipitado, en forma de un sólido, se retiró por filtración con succión, se lavó con cloruro de acetilo y éter dietílico y se secó a presión reducida. Se añadieron 73,1 mg (0,38 mmol) del cloruro de ácido bruto disuelto en 5 ml de diclorometano a una solución de 100 mg (0,25 mmol) de 3-(3-amino-4-trifluorometoxifenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona y 39 mg (0,38 mmol) de trietilamina en 7,5 ml de diclorometano. Después de 2 h a TA, la mezcla se concentra y el residuo restante se purifica por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%). Las bases libres se obtuvieron a partir de las fracciones de valor por tratamiento con una solución de hidrogenocarbonato sódico.

Rendimiento: 40 mg

M+H+ medido = 514

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,02

Ejemplo 89

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-2-(2-metilbencimidazol-1-il)acetamida

Se preparó como se ha descrito para el ejemplo 88.

M+H+ medido = 567

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,06

Ejemplo 90

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-2-piridin-3-ilacetamida

Se preparó como se ha descrito para el ejemplo 88.

M+H+ medido = 514

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,92

Ejemplo 91

3-[4-Isopropilamino-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil) fenil]-5,5-dimetil-1-piridin-

4-Iimetilimidazolidina-2,4-diona

a) N-(4-metilpiperazin-1-il)-2-isopropilamino-5-nitrobenzamida

Se disolvieron 20 g (77 mmol) de 3-bromo-5-nitrobenzoato de metilo en 200 ml de THF, se añadieron gota a gota 11,4 g (192 mmol) de isopropilamina y la mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. Posteriormente, el precipitado se retiró por filtración con succión y el filtrado se concentró. Quedaron 20 g de material bruto. Se añadieron gota a gota 64 ml (160 mmol) de n-butillitio (2,5 m en hexano) a 0°C a 78 ml de N-metilpiperazina y, después de agitar a TA durante 1 hora, se añadió gota a gota una solución de 19 g del intermedio bruto (aprox. 79 mmol) en 100 ml de THF. Después de agitar a TA durante 1 hora, se añadieron 200 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El residuo restante después de la concentración y el secado de las fases orgánicas se purifica por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 9:1 de cloruro de metileno/metanol). Rendimiento: 20 g

b) N-(4-metilpiperazin-1-il)-5-amino-2-isopropilaminobenzamida

Se disolvieron 2,0 g (6,5 mmol) de N-(4-metilpiperazin-1-il)-2-isopropilamino-5-nitrobenzamida en 40 ml de ácido acético glacial y se añadieron gradualmente 6,8 g de polvo de cinc a 45-50°C. Para el tratamiento, se añadieron 40 ml de agua, la mezcla se extrajo una vez con acetato de etilo, la fase acuosa se hizo alcalina con NaOH, y la mezcla se extrajo repetidamente con cloruro de metileno. El residuo que quedaba después del secado y de la concentración (1,9 g) podría usarse para la siguiente reacción sin purificación adicional.

c) El compuesto del título se preparó por analogía con el proceso descrito para el Ej.. 136a) mediante el uso de N-(4-metilpiperazin-1-il)-5-amino-2-isopropilaminobenzamida.

M+H+ medido = 479

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,85

Ejemplo 92

Hidrocloruro de 5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-isopropoxi-N-piperidin-4-ilmetilbenzamida

Se calentaron a reflujo 941 mg (4,67 mmol) de ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico con 10 ml de cloruro de tionilo hasta que cesó el desprendimiento de gas. Posteriormente, la mezcla se concentró y se co-evaporó dos veces con tolueno. El residuo se recoge en 10 ml de cloruro de metileno y se añade gota a gota a una solución de 1000 mg (4,67 mmol) de 4-(aminometil)-1-Boc-piperidina y 567 mg (5,6 mmol) de trietilamina. Después de 1 hora a TA, la mezcla se vierte en una solución

saturada de bicarbonato sódico, se extrae con acetato de etilo, se seca y se concentra.

Se añadieron lentamente 1350 mg del producto bruto a 0°C a una solución de isopropóxido sódico (obtenido por la adición de 500 mg de NaH (96%) a 50 ml de isopropanol), y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después de 1 h a TA, la mezcla se vertió en hielo, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró.
Se hidrogenaron 1200 mg del producto bruto en 50 ml de etanol con 20 mg de Pd sobre carbono. Para el tratamiento, la mezcla se retiró por filtración con succión, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cloruro de metileno:metanol = 98:2). Rendimiento: 920 mg de N-(piperidin-4-ilmetil)-5-amino-2-isopropoxibenzamida

El compuesto del título se obtuvo por analogía al Ejemplo 1b por reacción de 50 mg de N-(piperidin-4-ilmetil)-5-amino-2-isopropoxibenzamida con difosgeno y la posterior reacción con 2-metil-2-[(piridin-4-ilmetil)amino]propionato de metilo. El grupo BOC se separó calentando el producto bruto con TFA acuoso y el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%).
Rendimiento: 64 mg
M+H+ medido = 494
LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,93

Ejemplo 93

N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-3H-imidazol-4-carboxamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Se disolvieron 168 mg (1,5 mmol) de ácido imidazol-4-carboxílico en 5 ml de diclorometano, se añadieron 216 mg (1,7 mmol) de cloruro de oxalilo y 11 mg (0,15 mmol) de DMF y la mezcla se agitó a TA durante una noche y finalmente se concentró.

A 28 mg del sólido restante se les añadieron una solución de 39 mg (0,1 mmol) de 3-(3-amino-4-trifluorometoxifenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona en 3 ml de diclorometano y 12 mg (0,1 mmol) de DMAP y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Para el tratamiento, la mezcla se añadió a agua, se hizo alcalina, se extrajo con CH_2Cl_2, se secó y se concentró. El residuo restante se purificó por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%).

Rendimiento: 30 mg

M+H+ medido = 489

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,02

Ejemplo 94

N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-1-metil-3-piperidinacarboxamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se ha descrito para el ejemplo 93,

M+H+ medido = 520

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,92

Ejemplo 95

3-[3-(Azetidin-3-ilamino)-4-trifluorometoxifenil]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona; compuesto con ácido trifluoroacético

Se disolvieron 394 mg (1 mmol) de 3-(3-amino-4-trifluorometoxifenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona en 1 ml de DMF, se añadieron 166 mg (1,2 mmol) de carbonato potásico y 413 mg (1,3 mmol) de metanosulfonato de 1-(difenilmetil)-3-azetidina, y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 h. Para el tratamiento, la mezcla se añadió a agua enfriada con hielo, se extrajo con CH_2Cl_2, se secó y se concentró.

El residuo restante se purificó por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%). El intermedio obtenido de esta manera se disolvió en 3 ml de metanol, se mezcló con 10 mg de Pd/C al 5% y 50 mg (0,8 mmol) de formiato amónico, y se calentó a reflujo durante 2 h. El residuo restante, después de la filtración y evaporación, se purificó por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%).

M+H+ medido = 450

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,86

Ejemplo 96

3-[3-(2-Dimetilaminoetilamino)-4-trifluorometoxifenil]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona; compuesto con ácido trifluoroacético

a) N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-2,2,2-trifluoroacetamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Se disolvieron 394 mg (1,0 mmol) de 3-(3-amino-4-trifluorometoxifenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona en 5 ml de 4:1 diclorometano/piridina y la solución se enfrió a 0°C, y se añadieron gota a gota

252 mg (1,2 mmol) de anhídrido trifluoroacético disuelto en 5 ml de 4:1 diclorometano/piridina a 0°C. Después de agitar a TA, la mezcla se añadió a agua enfriada con hielo, se extrajo con CH2Cl2, se concentró y se secó. El residuo restante se purificó por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%).

Rendimiento: 550 mg

b) Se disolvieron 60 mg (0,1 mmol) de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-2,2,2-trifluoroacetamida, sal TFA en 3 ml de acetato de etilo, se añadieron 18 mg (0,13 mmol) de 2-dimetil(amino)etilamina · HCl, 69 mg (0,5 mmol) de carbonato potásico y 1 gota de agua, y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. Para el tratamiento, la mezcla se añadió a agua, se hizo alcalina, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El residuo restante se purifica por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%).

Rendimiento: 30 mg.

M+H+ medido = 466

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,98

Ejemplo 97

5,5-Dimetil-1-piridin-4-ilmetil-3-[3-(2-pirrolidin-1-iletilamino)-4-trifluorometoxifenil]imidazolidina-2,4-diona; compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 96

M+H+ medido = 492

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,03

Ejemplo 98

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-2,2,2-trifluoro-N-(2-piperidin-1-iletil)acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 96. La HPLC preparativa de la mezcla de producto (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%) da, además del producto principal del Ejemplo 97, el compuesto del título en forma de otro producto de reacción.

M+H+ medido = 602

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,26

Ejemplo 99

5,5-Dimetil-3-[3-(2-piperidin-1-iletilamino)-4-trifluorometoxifenil]-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 96

M+H+ medido = 506

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,05

Ejemplo 100

3-[3-(2-Diisopropilaminoetilamino)-4-trifluorometoxifenil]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 96

M+H+ medido = 522

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,14

Ejemplo 101

3-[3-(2-Dietilaminoetilamino)-4-trifluorometoxifenil]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 96

M+H+ medido = 494

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,99

Ejemplo 102

5,5-Dimetil-3-{3-[(2-metiltiazol-4-ilmetil)amino]-4-trifluorometoxifenil}-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 96

M+H+ medido = 506

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,25

Ejemplo 103

3-[3-(1-ciclohexilazetidin-3-ilamino)-4-trifluorometoxifenil]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se disolvieron 300 mg (0,76 mmol) de 3-(3-amino-4-trifluorometoxifenil)5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona en 15 ml de acetato de etilo, se mezcló con 492 mg (1,52 mmol) de oxalato de 1-ciclohexilazetidin-3-il metanosulfonato y 631 mg (4,56 mmol) de K2CO3, y se calentó a reflujo durante 4 h. Para completar la reacción, se añadieron 49 mg (0,15 mmol) más de oxalato de 1-ciclohexilazetidin-3-il metanosulfonato y 63 mg (0,46 mmol) de K2CO3, y la mezcla se agitó a reflujo una vez más durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (150 g de gel de sílice/95:5 CH2Cl2:CH3OH).

Rendimiento: 13 mg

M+H+ medido = 532

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,12

Ejemplo 104

3-[5-terc-butilo-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-3-il)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona; compuesto con ácido trifluoroacético

a) 2-(3-amino-5-terc-butilpirazol-1-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona

Se disolvieron 1,90 g (13,7 mmol) de 3-amino-terc-butilpirazol en una atmósfera de argón en 60 ml de DMF absoluta, se añadieron 1,89 g (13,7 mmol) de carbonato potásico y 1,96 g (11,1 mmol) de 2-cloro-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona, y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. Para completar la reacción, se extrajeron 0,49 g (2,6 mmol) más de 2-cloro-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona y la mezcla se agitó a 80°C durante 3,5 h más. Para el tratamiento, la mezcla se mezcló con una solución de cloruro sódico al 10%, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo restante se purifica por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cloruro de metileno:metanol = 85:15)

Rendimiento: 1,85 g

Inicialmente se añadieron 229 mg (1,1 mmol) de 2-metil-2-[(piridin-4-ilmetil)amino]propionato de metilo a 0°C en 5 ml de THF en una atmósfera de argón, se añadieron 196 mg (1,2 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol, y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y a TA durante 1 h.

Posteriormente, se disolvieron 285 mg (1,0 mmol) de 2-(3-amino-5-terc-butilpirazol-1-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona en 2,5 ml de DMF y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h y a 75°C durante 1 h. Para el tratamiento, la mezcla se concentró, se recogió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El residuo restante se purificó por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%).

Rendimiento: 35 mg (sal TFA)

M+H+ medido = 482

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,96

Ejemplo 105

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometil-sulfanilfenil]-2-morfolin-4-ilacetamida; compuesto con ácido trifluoroacético

a) 5,5-Dimetil-3-(3-nitro-4-trifluorometilsulfanilfenil)-1-piridin-4-

ilmetilimidazolidina-2,4-diona; sal del ácido trifluoroacético

Se disolvieron 4,0 g (7,9 mmol) de 5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)imidazolidina-2,4-diona en 150 ml de acetonitrilo, y se añadieron un total de 2,4 g (18,1 mmol) de tetrafluoroborato de nitronio a 0°C durante varias horas. UNa vez que la mezcla se había calentado lentamente a TA, el disolvente se retiró, y el residuo se recogió en 100 ml de agua, se basificó con 10 ml de amoniaco concentrado y se extrajo con cloruro de metileno. El residuo restante después del secado, la filtración y la evaporación se purificó por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%).

Rendimiento: 420 mg del compuesto del título (y además 620 mg de 5,5-dimetil-3-(2-nitro-4-trifluorometilsulfanilfenil)-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona isomérica)

b) Se disuelven 370 mg (0,67 mmol) de 3-(3-nitro-4-trifluorometilsulfanilfenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona en 5 ml de ácido acético glacial, se añaden 655 mg (10,0 mmol) de polvo de cinc con refrigeración suave hasta una temperatura de 40°C, y la mezcla se agita a TA durante 1,5 h.

Posteriormente, la mezcla se diluye con agua y la solución de ácido acético se extrae con una pequeña cantidad de acetato de etilo. La fase acuosa restante se hace alcalina con NaOH 6 M, y se extrae con acetato de etilo, se seca y se concentra.

Rendimiento: 270 mg

c) N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometilsulfanilfenil]-2-morfolin-4-ilacetamida; compuesto con ácido trifluoroacético

El compuesto se preparó de acuerdo con el proceso descrito en el ejemplo 1d y a partiendo con 100 mg (0,24 mmol) de 3-(3-amino-4-trifluorometilsulfanilfenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidin-2,4-diona.

Rendimiento: 40 mg

M+H+ medido = 538

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,1

Ejemplo 106

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometil-sulfanilfenil]-2-piperidin-1-ilacetamida; compuesto con ácido trifluoroacético

El compuesto se preparó de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1d y a partiendo con 47 mg (0,11 mmol) de 3-(3-amino-4-trifluorometilsulfanilfenil)-

5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidin-2,4-diona y usando 1 ml de piperidina.

Rendimiento: 7 mg

M+H+ medido = 536

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,05

Ejemplo 107

2-terc-butilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometilsulfanilfenil]acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético

El compuesto se preparó de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1d y e partiendo con 47 mg (0,11 mmol) de 3-(3-amino-4-trifluorometilsulfanilfenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona y usando 1 ml de terc-butilamina.

Rendimiento: 5 mg

M+H+ medido = 524

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,04

Ejemplo 108

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-2- morfolin-4-ilpropionamida

Inicialmente se añadieron 125 mg (0,32 mmol) de 3-(3-amino-4-trifluorometoxifenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona en 5 ml de CH_2Cl_2, se enfrió a -20°C, y se mezcló con 43 mg (0,34 mmol) de base de Hünig, y se añadieron gota a gota 48 mg de cloruro de 2-cloropropionilo. Después de agitar a 40°C durante 2 h y de dejar en reposo durante una noche, se añadió 1 ml de HCl etanólico y la mezcla se concentró a sequedad.

El residuo se disolvió en 1 ml de morfolina y se agitó a 100°C durante 2 h. Para el tratamiento, la mezcla se añadió a agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El residuo restante se purifica por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cloruro de metileno:metanol = 95:5).

Los 140 mg del racemato obtenido se separaron por cromatografía prep. quiral.

M+H+ medido = 536

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,9

Ejemplo 109

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-2- morfolin-4-ilpropionamida

Se preparó como se describe para el Ejemplo 108

M+H+ medido = 536

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,92

Ejemplo 110

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-2- piperidina-1-ilpropionamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se describe para el Ejemplo 108

M+H+ medido = 534

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1

Ejemplo 111

2-ciclohexilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]propionamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se describe para el Ejemplo 108

M+H+ medido = 548

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,11

Ejemplo 112

2-ciclopropilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]propionamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se describe para el Ejemplo 108

M+H+ medido = 506

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,97

Ejemplo 113

2-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]propionamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se describe para el Ejemplo 108

M+H+ medido = 534

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,13

Ejemplo 114

Hidrocloruro de- N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-2- (pirrolidina-3-ilamino)propionamida

Se preparó como se describe para el Ejemplo 108

M+H+ medido = 535

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,89

Ejemplo 115

2-Dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-

trifluorometoxifenil] propionamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se describe para el Ejemplo 108

M+H+ medido = 522

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,01

Ejemplo 116

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)propionamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se describe para el Ejemplo 108

M+H+ medido = 548

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,38

Ejemplo 117

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-2-[1,4]oxazepan-4-ilpropionamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se describe para el Ejemplo 108

M+H+ medido = 550

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,02

Ejemplo 118

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-2-[metil-(1-metilpirrolidin-3-il)amino]propionamida

Se preparó como se describe para el Ejemplo 108

M+H+ medido = 583

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,97

Ejemplo 119

N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-3-dimetilamino-4-metilpentamida

a) N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-4-metilpent-2-enamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Inicialmente se añadieron 240 mg (2,1 mmol) de ácido 4-metil-2-pentenocarboxílico en 3 ml de cloruro de metileno y se añadieron 794 mg (6,3 mmol) de cloruro de oxalilo a 0°C. Después de agitar a TA durante 3 h, la mezcla se concentró y se co-evaporó dos veces con tolueno. Los 278 mg del cloruro de ácido obtenidos de esta forma se disolvieron en 5 ml de 1,2-dicloroetano, se añadieron a -20°C a una solución de 500 mg (1,27 mmol) de 3-(3-amino-4-trifluorometoxifenil)-5,5-dimetil-1-

piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona en 10 ml de 1,2-dicloroetano, y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Para el tratamiento, la mezcla se concentró por evaporación rotatoria y el residuo restante se purificó por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%).

Rendimiento: 250 mg

b) Se disolvieron 100 mg (0,16 mmol) de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-4-metilpent-2-enamida (sal TFA) en 0,5 ml de DMF, se añadió 1 ml de una solución de dimetilamina (40% en H2O) y la mezcla se agitó a 50°C durante 8 h. Para el tratamiento, la mezcla se concentró por evaporación rotatoria y el residuo restante se purificó por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%).

Rendimiento: 17 mg

M+H+ medido = 536

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,03

Ejemplo 120

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Inicialmente se añadieron 152 mg (0,38 mmol) de ácido FMOC-L-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico en 10 ml de CH2Cl2, se añadieron 55 mg (0,43 mmol) de cloruro de oxalilo y 3 mg de DMF en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Posteriormente, la mezcla se concentró por evaporación rotatoria y se añadieron 100 mg (0,25 mmol) de 3-(3-amino-4-trifluorometoxifenil)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona disueltos en 7,5 ml de cloruro de metileno. Después de la adición de 31 mg (0,25 mmol) de DMAP, la mezcla se agitó a TA durante 7 h. Para el tratamiento, la mezcla se concentró y el residuo restante se purificó por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, 0,01% TFA). Los 90 mg de derivado de FMOC (sal TFA) restantes después de la liofilización de la fracción de valor se desprotegieron por agitación en una solución al 20% de piperidina en DMF durante 1 hora. Los productos finales se obtuvieron por concentración mediante evaporación rotatoria y de nuevo por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, 0,01% TFA).

Rendimiento: 38 mg de un sólido blanco (sal TFA)

M+H+ medido = 554

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,13

Ejemplo 121

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-(S)-piperidina-2-carboxamida

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 506

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,97

Ejemplo 122

3-[3,3-Dimetil-1-((R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 524

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,1

Ejemplo 123

3-[3,3-Dimetil-1-((S)-piperidina-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 476

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,96

Ejemplo 124

3-[3,3-Dimetil-1-((R)-piperidina-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 476

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,96

Ejemplo 125

3-[1-(1-terc-butilazetidina-2-carbonil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 504

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,08

Ejemplo 126

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidina-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-(R)-piperidina-2-carboxamida

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 506

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,97

Ejemplo 127

(R)-2-Amino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-2-fenilacetamida

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 528

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,09

Ejemplo 128

(S)-2-Amino-3-ciclohexil-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]propionamida

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 548

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,25

Ejemplo 129

(R)-2-Amino-3-ciclohexil-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]propionamida

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 548

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,23

Ejemplo 130

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-3-metilamino-3-fenilpropionamida

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 556

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,09

Ejemplo 131

(R)-2-Amino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-3-fenilpropionamida

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 542

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,09

Ejemplo 132

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-1-terc-butilazetidina-2-carboxamida

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 534

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,04

Ejemplo 133

3-[3,3-Dimetil-1-((S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 524

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,1

Ejemplo 134

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 554

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,1

Ejemplo 135

N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-2-amino-4-metilpentamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 508

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,09

Ejemplo 136

3-[3,3-Dimetil-1-(2-morfolin-4-ilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

a) 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Inicialmente se añadieron 7,26 g (36,7 mmol) de difosgeno a -20°C a 80 ml de 1,2-dicloroetano, y se añadieron gota a gota 3,0 g (14,5 mmol) de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidroindol-1-il)etanona disuelta en 80 ml de 1,2-dicloroetano. Después de agitar a TA durante 2 h y de calentar a reflujo durante 1 h, la mezcla se concentró completamente. El residuo restante se disolvió en 80 ml de THF, se añadió a una solución de 3,06 g (14,7 mmol) de 2-metil-2-[(piridin-4-ilmetil)amino]propionato de metilo en 80 ml de THF, y se calentó a reflujo durante 8 h. El residuo restante después de la evaporación se purificó por medio de HPLC

preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%). Rendimiento: 4,69 g.

b) 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se disolvieron 1,9 g (3,65 mmol) del compuesto anterior en 8 ml de dioxano y 8 ml de HCl 2 N, y la mezcla se calentó en un microondas a 120°C durante 15 min. Posteriormente, la mezcla se concentró, se recogió con una solución de carbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró por evaporación rotatoria. Rendimiento: 1,3 g.

c) Se disolvieron 440 mg (1,2 mmol) de 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona en 5 ml de 1,2-dicloroetano y la mezcla se enfrió a -20°C, y se añadió gota a gota una solución de 163 mg (1,44 mmol) de cloruro de cloroacetilo en 5 ml de 1,2-dicloroetano.

El producto bruto restante después de la concentración se usó para las reacciones posteriores sin purificación adicional.

d) 3-[3,3-dimetil-1-(2-morfolin-4-ilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se añadieron 120 mg (aprox. 0,3 mmol) del producto bruto anterior disuelto en 2,5 ml de 1,2-dicloroetano, a una solución de 0,9 mmol de morfolina en 1,2-dicloroetano y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con cloruro de metileno, se secó y se concentró. El residuo restante se purificó por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%).

Rendimiento: 15 mg

M+H+ medido = 492

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,95

Ejemplo 137

3-[3,3-Dimetil-1-(2-tiomorfolin-4-ilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de tiomorfolina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 508

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,99

Ejemplo 138

3-[3,3-Dimetil-1-(2-piperidin-1-ilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de piperidina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 490

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1

Ejemplo 139

3-[3,3-Dimetil-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de 1-metilpiperazina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 505

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,92

Ejemplo 140

3-[1-[2-(3,5-Dimetilpiperazin-1-il)acetil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de 2,6-dimetilpiperazina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 519

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,89

Ejemplo 141

3-[3,3-Dimetil-1-[2-(4-metilperhidro-1,4-diazepin-1-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de N-metilhomopiperazina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 519

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,81

Ejemplo 142

3-[3,3-Dimetil-1-[2-pirrolidin-1-ilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de pirrolidina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 476

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,81

Ejemplo 143

3-[1-(2-Dietilaminoacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de dietilamina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 478

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,97

Ejemplo 144

3-(1-{2-[((S)-1-etilpirrolidin-2-ilmetil)amino]acetil}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de (S)-(-)-2-aminometil-1-etilpirrolidina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 533

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,88

Ejemplo 145

3-(1-{2-[((R)-1-etilpirrolidin-2-ilmetil)amino]acetil}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de (R)-(+)-1-etil-2-aminometilpirrolidina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 533

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,89

Ejemplo 146

3-[1-(2-ciclopropilaminoacetil)-3,3-dimetil-2,3,-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de ciclopropilamina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 462

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,95

Ejemplo 147

3-[1-(2-ciclopentilaminoacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de ciclopentilamina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 490

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,06

Ejemplo 148

3-[1-(2-ciclohexilaminoacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de ciclohexilamina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 504

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,19

Ejemplo 149

3-[1-(2-Hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2-ilacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de octahidro-pirrolo[1,2-A]pirazina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 531

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,99

Ejemplo 150

3-{1-[2-(3-Dimetilamino-2,2-dimetilpropilamino)acetil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de N,N-dimetilenopentanamida en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 535

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,85

Ejemplo 151

3-{1-[2-(4-Isopropilpiperazin-1-il)acetil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de isopropilpiperazina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 533

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1

Ejemplo 152

3-[3,3-Dimetil-1-(2-perhidro-1,4-oxazepin-1-ilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de hidrocloruro de homomorfolina y base de Hünig en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 506

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,94

Ejemplo 153

3-{1-[2-((S)-3-Dimetilaminopirrolidin-1-il)acetil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de (3S)-(-)-3-(dimetilamino)pirrolidina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 519

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,85

Ejemplo 154

3-[1-(2-terc-butilaminoacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de terc-butilamina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 478

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,02

Ejemplo 155

3-[3,3-Dimetil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetilamino)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de trifluoroetilamina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 504

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,11

Ejemplo 156

3-[1-(2-Dimetilaminoacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de dimetilamina (2M en THF) en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 450

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,98

Ejemplo 157

3-[1-(2-isopropilaminoacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de isopropilamina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 464

LC/MS Tiempo de retención [min] =0,97

Ejemplo 158

3-[1-(2-ciclobutilaminoacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de ciclobutilamina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 476

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,99

Ejemplo 159

3-{1-[2-(2-Amino-2-metilpropilamino)acetil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de 1,2-diamino-2-metilpropano en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 493

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,87

Ejemplo 160

3-{1-[2-((R)-3-Dimetilaminopirrolidina-1-il)acetil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de (3R)-(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 519

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,89

Ejemplo 161

3-(3,3-Dimetil-1-{2-[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]acetil}-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de N,N-dimetil-3-aminopirrolidina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 519

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,85

Ejemplo 162

3-(1-{2-[1-hidroxiciclopropilmetil)amino]acetil}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de 1-(aminometil)ciclopropanol en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 492

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,97

Ejemplo 163

2-{2-[6-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetilamino}acetamida

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de hidrocloruro de glicinamida y base de Hünig en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 479

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,95

Ejemplo 164

3-[1-(2-Azetidin-1-ilacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de azetidina en lugar de morfolina.

M+H+ medido = 462

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,94

Ejemplo 165

3-[3,3-Dimetil-1-[2-(pirrolidin-3-ilamino)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona; compuesto

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 mediante el uso de 3-amino-1-N-BOC-pirrolidina en lugar de morfolina y la posterior separación del grupo BOC con HCl 2 N.

M+H+ medido = 491

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,87

Ejemplo 166

N-(Piperidin-4-il)-6-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidroindol-1-carboxamida

Se disolvió 1,00 g (2,74 mmol) de 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona en 10 ml de THF, y se añadió gota a gota una solución de 609 mg (2,74 mmol) de 4-isocianatotrifluoroacetil-piperidina en 10 ml de THF, que había reaccionado parcialmente. Después del calentamiento a reflujo durante 5 h, la mezcla se concentró, el residuo restante se recogió en 2 ml de dioxano/HCl 2 N (1:1), y se calentó en un microondas a 120°C durante 15 min. Para el tratamiento, la mezcla se concentró y el residuo restante se purificó por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%). Después de retirar la base por tratamiento con una solución de hidrogenocarbonato sódico, quedaron 240 mg del compuesto del título.

A partir del compuesto intermedio sin hidrolizar obtenido de una forma análoga al método de preparación anterior, se obtuvo N-(piperidin-4-il)-6-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidroindol-1-

carboxamida pura por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%).

M+H+ medido = 491

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,96

Ejemplo 167

3-[3,3-Dimetil-1-(piridina-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se disolvieron 100 mg (0,27 mmol) de 3-[3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona en 5 ml de diclorometano, se añadieron 107 mg (0,82 mmol) de base de Hünig y 73 mg (0,41 mmol) de cloruro de picolinilo, y la mezcla se agitó a TA durante 15 h. Para el tratamiento, la mezcla se concentró y el residuo restante se purificó por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%). Después de la retirada de la base por tratamiento con una solución de hidrogenocarbonato sódico, quedaron 22 mg del compuesto del título.

M+H+ medido = 470

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,2

Ejemplo 168

3-[3,3-Dimetil-1-(piridina-3-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 167

M+H+ medido = 470

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,02

Ejemplo 169

5,5-Dimetil-1-piridin-4-ilmetil-3-{3-[(piridin-2-ilmetil)amino]-4-trifluorometoxifenil}imidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 96

M+H+ medido = 486

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,95

Ejemplo 170

1-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-[1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-il]urea; compuesto con ácido trifluoroacético

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 166

M+H+ medido = 617

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,33

Ejemplo 171

1-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-piperidin-4-ilurea

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 166

M+H+ medido = 521

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,94

Ejemplo 172

3-[1-(2-Dimetilamino-2-feniletil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136c) mediante el uso de cloruro de clorofeniletilo y dimetilamina en 1,2-dicloroetano como disolvente

M+H+ medido = 526

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,06

Ejemplo 173

3-[1-(2-Azetidin-1-il-2-feniletil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136c) mediante el uso de cloruro de clorofeniletilo en 1,2-dicloroetano como disolvente

M+H+ medido = 538

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,11

Ejemplo 174

3-[1-(2-Isopropilamino-2-feniletil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136c) mediante el uso de cloruro de clorofeniletilo en 1,2-dicloroetano como disolvente

M+H+ medido = 540

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,13

Ejemplo 175

3-[1-(2-Ciclopropilamino-2-feniletil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136c) mediante el uso de cloruro de clorofeniletilo in 1,2-dicloroetano como disolvente

M+H+ medido = 538

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,12

Ejemplo 176

3-[1-(2-ciclobutilamino-2-fenilacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136c) mediante el uso de cloruro de clorofenilacetilo in 1,2-dicloroetano como disolvente

M+H+ medido = 552

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,16

Ejemplo 177

3-[1-(2-ciclopentilamino-2-fenilacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136c) mediante el uso de cloruro de clorofenilacetilo in 1,2-dicloroetano como disolvente

M+H+ medido = 566

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,19

Ejemplo 178

3-[3,3-Dimetil-1-(piridina-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Inicialmente se añadieron 100 mg (0,27 mmol) de 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona en 1 ml de piridina, y se añadieron 88 mg (0,41 mmol) de hidrocloruro de cloruro de 2-piridilsulfonilo. Para el tratamiento, la mezcla se concentró totalmente y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (100 g de gel de sílice/95:5 de CH2Cl1:CH3OH).

Rendimiento: 80 mg

M+H+ medido = 506

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,28

Ejemplo 179

3-[3,3-Dimetil-1-(piridina-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 178

M+H+ medido = 506

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,27

Ejemplo 180

3-[3,3-Dimetil-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 96 por reacción de 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

con 2-bromometilpiridina

M+H+ medido = 456

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,05

Ejemplo 181

3-[1-(1-ciclohexilazetidin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 96 por reacción de 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetilimidazolidina-2,4-diona con oxalato de 1-ciclohexilazetidin-3-il metanosulfonato

M+H+ medido = 502

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,16

Ejemplo 182

N-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidroindol-1-carboxamida

Se disolvieron 50 mg (0,1 mmol) de 1-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]-3-piperidin-4-ilurea en 2 ml de metanol, se añadieron 1 g de tamices moleculares (4Å), 53 mg de ácido acético glacial, 77 mg (0,44 mmol) de [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano y 17 mg (0,26 mmol) de cianatoborohidruro sódico, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Posteriormente, la mezcla se filtró y se concentró, y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 95:5 de cloruro de metileno/metanol).

Rendimiento: 22 mg

M+H+ medido = 531

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,08

Ejemplo 183

N-(1-Metilpiperidin-4-il)-6-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidroindol-1-carboxamida

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 182 mediante el uso de formaldehído (37% en agua) en lugar de [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano

M+H+ medido = 505

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,07

Ejemplo 184

N-(1-etilpiperidin-4-il)-6-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidroindol-1-carboxamida

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 182 mediante el uso de

acetaldehído en lugar de [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano

M+H+ medido = 519

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,99

Ejemplo 185

N-(1-isobutilpiperidin-4-il)-6-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidroindol-1-carboxamida

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 182 mediante el uso de isobutiraldehído en lugar de [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano

M+H+ medido = 547

Ejemplo 186

N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-6-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetilimidazolidin-1-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidroindol-1-carboxamida

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 182 mediante el uso de acetona en lugar de [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano

M+H+ medido = 533

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,01

Ejemplo 187

N-(Piperidin-4-ilamida)-6-[3-(2-aminopirimidin-4-ilmetil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidroindol-1-carboxamida

a) 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-(2-*metilsulfanilpirimidin-4-ilmetil)imidazolidina-2,4-diona*

Inicialmente se añadieron 2,40 g (7,6 mmol) de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidroindol-1-il)etanona a 10 ml de DMF, se añadieron 2,72 g (8,36 mmol) de carbonato de cesio, y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Posteriormente, se añadieron 6,66 g (9,12 mmol) de 4-bromometil-2-metiltiopirimidina (30% en THF) y la mezcla se agitó a TA durante 15 h. Para el tratamiento, la mezcla se filtró con succión del precipitado y se concentró, y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 95:5 cloruro de metileno/metanol).

Rendimiento 3,5 g

b) 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1-(2-metanosulfonilpirimidin-4-ilmetil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

Se disolvieron 3,5 g (7,72 mmol) de 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-(2-metilsulfanilpirimidin-4-ilmetil)imidazolidina-2,4-diona en 50 ml de cloruro de metileno, y se añadió gradualmente una solución de 4,65 g (23,1 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico (85%) en 10 ml de cloruro de metileno.

Después de un total de 15 h a TA, la mezcla se concentró y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 95:5 cloruro de metileno/metanol).

Rendimiento 3,7 g

c) 1-(2-aminopirimidin-4-ilmetil)-3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

Se disolvieron 3,7 g (7,62 mmol) de 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1-(2-metanosulfonilpirimidin-4-ilmetil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona en 10 ml de dioxano, se añadieron 10 ml de una solución acuosa de amoniaco (33%), y la mezcla se calentó en un microondas a 120°C durante 20 minutos. Posteriormente, la mezcla se concentró y la 3-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1-(2-metanosulfonilpirimidin-4-ilmetil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona bruta restante (3,7 g) se calentó en un microondas con 5 ml de dioxano y 5 ml de HCl 2 N a 120°C durante 20 min. Para el tratamiento, la mezcla se concentró, se recogió en una solución de carbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 95:5 de cloruro de metileno/metanol).

Rendimiento 1,7 g

d) N-piperidin-4-il-6-[3-(2-aminopirimidin-4-ilmetil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidroindol-1-carboxamida

Se disolvieron 200 mg (0,53 mmol) de 1-(2-aminopirimidin-4-ilmetil)-3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona en 3 ml de THF, y se añadió una solución de 118 mg (0,53 mmol) de 4-isocianatotrifluoroacetilpiperidina en 3 ml de THF. Después de agitar a TA durante 1 h, la mezcla se concentró y se recogió en 3 ml de dioxano y 3 ml de HCl 2 N, y la mezcla se calentó en un microondas a 120°C durante 15 min. Para el tratamiento, la mezcla se concentró y el residuo restante se purificó por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%). Después de la retirada de la base por tratamiento con una solución de hidrogenocarbonato sódico, se obtuvieron 60 mg del compuesto del título.

M+H+ medido = 507

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,98

Ejemplo 188

1-(2-Aminopirimidin-4-ilmetil)-3-[1-(2-terc-butilaminoacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136

M+H+ medido = 494

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,01

Ejemplo 189

1-(2-Aminopirimidin-4-ilmetil)-3-[1-(2-azetidin-1-ilacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136

M+H+ medido = 478

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,01

Ejemplo 190

1-(2-Aminopirimidin-4-ilmetil)-3-[1-(2-ciclopropilaminoacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136

M+H+ medido = 478

LC/MS Tiempo de retención [min] = 0,96

Ejemplo 191

1-(2-Aminopirimidin-4-ilmetil)-3-[1-(2-ciclopentilaminoacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136

M+H+ medido = 506

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,05

Ejemplo 192

1-(2-Aminopirimidin-4-ilmetil)-3-[3,3-dimetil-1-(piridina-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 167

M+H+ medido = 486

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,23

Ejemplo 193

1-(2-Aminopirimidin-4-ilmetil)-3-[1-(2-azetidin-1-il-2-fenilacetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 136 c) mediante el uso de cloruro de clorofenilacetilo en 1,2-dicloroetano como disolvente.

M+H+ medido = 554

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,15

Ejemplo 194

1-(2-Aminopirimidin-4-ilmetil)-3-[3,3-dimetil-1-(piridina-3-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 167

M+H+ medido = 486

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,07

Ejemplo 195

1-(2-Aminopirimidin-4-ilmetil)-3-[3,3-dimetil-1-((S)-piperidina-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 492

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,05

Ejemplo 196

1-(2-Aminopirimidin-4-ilmetil)-3-[3,3-dimetil-1-((R)-piperidina-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 492

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,01

Ejemplo 197

1-(2-Aminopirimidin-4-ilmetil)-3-[3,3-dimetil-1-((R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 540

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,16

Ejemplo 198

1-(2-Aminopirimidin-4-ilmetil)-3-[3,3-dimetil-1-((S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 120

M+H+ medido = 540

LC/MS Tiempo de retención [min] = 1,23

Ejemplo 199

3-[1-(2-Dimetilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

A una solución de 50 mg 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona en 1 ml 1,2-dicloroetano se le añadieron 0,04 ml de etil-diisopropil-amina y 13,7 mg de cloruro de cloroacetilo a 0°C. Después de agitar durante 1 hora a 0°C se añadieron 5,5 mg dimetil-amina y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. 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%). Después de la liofilización de la solución, el producto bruto resultante se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de dicloro-metano/metanol. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para producir un sólido blanco.

Rendimiento: 3 mg

M+H+ medido = 500

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,98 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,60-2,40 (s, 6H); 1,44 (s, 6H), 1,35 (s, 6H)

Ejemplo 200

3-(3,3-Dimetil-1-[2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

A una solución de 100 mg 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona en 2 ml de 1,2-dicloroetano en un vial de procesamiento se le añadieron 0,08 ml de etil-diisopropil-amina y 27,2 mg de cloruro de cloroacetilo a 0°C. Después de agitar durante 1 hora a 0°C, se añadieron 119,4 mg de 2,2,2-trifluoro-etilamina. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se añadieron 119,4 mg más de 2,2,2-trifluoro-etilamina. 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 100°C con calentamiento por microondas (Emrys Optimizer, Personal Chemistry). Después de 15 minutos más de agitación a 150°C, la solución se calentó durante 1 hora a 150°C. 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.

Rendimiento: 39 mg

M+H+ medido = 554

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,96 (d, 1H); 8,33 (d, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,90 (t, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,35 (s, 6H)

Ejemplo 201

3-{3,3-Dimetil-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

A una solución de 70 mg de 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona en 2 ml de 1,2-dicloroetano en un vial de procesamiento se le añadieron 0,06 ml de etil-diisopropil-amina y 13,5 mg de cloruro de cloroacetilo a 0°C. Después de agitar durante 1 hora a 0°C se añadieron 33,9 mg de 1-metil-piperazina. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. 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.

Rendimiento: 65 mg

M+H+ medido = 555

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,90 (d, 1H); 8,28 (d, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,90 - 1,16 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,35 (s, 6H)

Ejemplo 202

3-[1-(2-ciclopentilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Los siguientes compuestos se prepararon por analogía al Ejemplo 201 usando las correspondientes aminas en lugar de 1-metil-piperazina. Se añadieron 0,1 ml más de las correspondientes aminas y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 100°C con calentamiento por microondas (Emrys Optimizer, Personal Chemistry). El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato.

Rendimiento: 45 mg

M+H+ medido = 540

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,95 (m, 2H); 8,90 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,38 (s, 6H)

Ejemplo 203

3-[1-(2-isopropilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato. Rendimiento: 43 mg

M+H+ medido =

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,90 (d, 1H); 8,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,38 (s, 6H), 1,28 (d, 6H)

Ejemplo 204

3-[3,3-Dimetil-1-[2-(pirrolidin-3-ilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Además, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos más a 100°C con calentamiento por microondas (Emrys Optimizer, Personal Chemistry). Después de la liofilización, el residuo se disolvió en 2 ml de una solución 8 N de ácido clorhídrico en metanol y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en una mezcla de 2 ml de agua y 1 ml de acetonitrilo. La liofilización de la mezcla resultante produjo una espuma blanca. El producto se obtuvo como su sal hidrocloruro.

Rendimiento: 19 mg

M+H+ medido = 541

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 9,90-9,25(m, 4H); 8,98 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 3,96 (m, 3H), 3,70 - 1,16 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,39 (s, 6H)

Ejemplo 205

3-[1-[2-(2-Dimetilamino-etilamino)-acetil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Después de la liofilización, el producto bruto se repartió entre 5 ml de acetato de etilo y 5 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de dicloro-

metano/metanol/agua/trietilamina. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para producir un sólido blanco.

Rendimiento: 9,5 mg

M+H+ medido = 543

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,89 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,13 (s, 2H); 3,89 (s, 2H), 3,52 (d, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,43 (s, 6H), 1,33 (s, 6H)

Ejemplo 206

3-[3,3-Dimetil-1-[2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il]- 5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Después de la liofilización, el producto bruto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol/agua/trietilamina. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para producir un sólido blanco.

Rendimiento: 2 mg

M+H+ medido = 569

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,89 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,14 (s, 2H); 3,93 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,52 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,34 (s, 6H)

Ejemplo 207a

3,3-Dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indol

Se disolvieron 2 g de 1-(3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en una mezcla de 6 ml de dioxano y 6 ml de una solución acuosa 2 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 trató con una solución saturada de carbonato 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: 1,7 g

M+H+ medido = 193

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): d = 7,43 (dd, 1H); 7,19 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 3,35-3,25 (s, 2H); 1,25 (s, 6H)

Ejemplo 207b

Éster terc-butílico del ácido 4-(3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-piperidina-1-carboxílico

Un vial de procesamiento con una suspensión de 1 g de éster terc-butílico del ácido 3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indol, 1,59 g 4-bromometil-piperidina-1-carboxílico y 1,17 g de terc-butóxido potásico en 10 ml *de N,N*-dimetilformamida se cerró herméticamente con una placa de teflón y se puso en el microondas. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 100°C con calentamiento por microondas (Emrys Optimizer, Personal Chemistry). Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarápida 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: 0,24 g

M+H+ medido = 388

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): d = 7,44 (m, 1H); 7,19 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,05 (d, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,28 (s, 6H), 1,10 (m, 2H)

Ejemplo 207c

Éster terc-butílico del ácido 4-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-piperidina-1-carboxílico

Una mezcla de 240 mg de éster terc-butílico del ácido 4-(3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-piperidina-1-carboxílico, 20 mg de paladio al 10% sobre carbono y 5 ml de etanol se agitó durante 3 horas 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: 216 mg

M+H+ medido = 360

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): d = 6,59 (d, 1H); 5,80 (d, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,79 (d, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,72 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,15 (s, 6H), 1,05 (m, 2H)

Ejemplo 207d

Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-3,3-dimetil-2,3- dihidro-indol-1-ilmetil]-piperidina-1-carboxílico

A una solución de 50 mg de éster terc-butílico del ácido 4-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-piperidina-1-carboxílico en 5 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 0,05 ml de etil-diisopropil-amina y 28 mg de cloroformiato de 4-nitrofenilo y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, a la mezcla de reacción se le añadieron 36 mg de éster metílico del ácido 2-metil-2-[(quinolin-4-ilmetil)-amino]-propiónico. Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, 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.

Rendimiento: 25 mg

M+H+ medido = 612

1H-NMR (250 MHz, DMSO/TMS): d = 8,97 (d, 1H); 8,35 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,20 - 1,16 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,93 (d, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,73 (m, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,26 (s, 6H), 1,07 (m, 2H)

Ejemplo 208

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

Una solución de 25 mg de éster terc-butílico del ácido 4-[6-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-quinolin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-3,3-dimetil-2,3- dihidro-indol-1-ilmetil]-piperidina-1-carboxílico en 2 ml de una solución 8 N de ácido clorhídrico en metanol se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. 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 que contenían el producto combinadas produjo un sólido blanco, que se repartió entre 2 ml de una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y 2 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de 1 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua. Después de la adición de 0,01 ml de una solución 1 N de ácido clorhídrico,

la solución resultante se liofilizó para producir una espuma blanca. El producto se obtuvo como su sal hidrocloruro.

Rendimiento: 15 mg

M+H+ medido = 512

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,95 (d, 1H); 8,73 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,50 - 1,16 (m, 8H), 1,27 (s, 6H)

Procedimiento general para la preparación de los siguientes compuestos (Ejemplo 209 a 221)

Los siguientes compuestos se prepararon por analogía al Ejemplo 201 usando 100 mg de 3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona como material de partida y 3 equivalentes de las correspondientes aminas en lugar de 1-metil-piperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100°C con calentamiento por microondas (Emrys Optimizer, Personal Chemistry). Después de la purificación, el residuo se repartió entre 5 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y 5 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de 1 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua y se liofilizó.

Ejemplo 209

***cis/trans*-3-{1-[2-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-acetil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il}- 5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona**

Este compuesto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de dicloro-metano/metanol/agua/trietilamina. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para producir un sólido blanco.

Rendimiento: 35,5 mg

M+H+ medido = 569

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,88 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,73 (m, 4H), 1,67 (t, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 0,91 (d, 6H)

Ejemplo 210

3-[1-(2-Dietilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Rendimiento: 50 mg

M+H+ medido = 528

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,88 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,60 (c, 4H); 1,44 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,01 (t, 6H)

Ejemplo 211

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

Rendimiento: 19,5 mg

M+H+ medido = 526

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,88 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,44 (s, 6H), 1,34 (s, 6H)

Ejemplo 212

***(S)*-3-(1-{2-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-acetil}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona**

El compuesto del título se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol/agua/trietilamina. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para producir un sólido blanco.

Rendimiento: 30,5 mg

M+H+ medido = 583

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,88 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,50 (c, 2H); 3,05 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,64 (m, 3H), 1,46 (s, 6H), 1,35 (s, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,04 (t, 3H), 0,86 (m, 1H)

Ejemplo 213

3-[1-(2-ciclopropilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Rendimiento: 46 mg

M+H+ medido = 512

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,88 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,15 (s,

2H), 3,91 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,35 (s, 6H), 0,37 (m, 2H), 0,26 (m, 2H)

Ejemplo 214

3-[1-(2-ciclobutilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Rendimiento: 18,8 mg

M+H+ medido = 526

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,88 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,34 (s, 6H)

Ejemplo 215

3-[1-(2-ciclohexilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Rendimiento: 50,8 mg

M+H+ medido = 554

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,88 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,37 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,34 (s, 6H), 1,19 (m, 4H), 1,05 (m, 2H)

Ejemplo 216

***(R)*-3-{1-[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-acetil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6- il}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona**

El compuesto del título se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol/agua/trietilamina. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para producir un sólido blanco.

Rendimiento: 33,7 mg

M+H+ medido = 569

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,88 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,35-3,30 (s, 2H); 2,73 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,84 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 0,85 (m, 1H)

Ejemplo 217

3-{1-[2-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-acetil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

Rendimiento: 40,4 mg

M+H+ medido = 583

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,88 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,60 - 1,16 (m, 9H), 1,43 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 0,95 (d, 6H)

Ejemplo 218

3-{3,3-Dimetil-1-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El compuesto del título se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol/agua/trietilamina. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para producir un sólido blanco.

Rendimiento: 16,5 mg

M+H+ medido = 569

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,88 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,30 (m, 10H)

Ejemplo 219

3-{1-[2-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino)-acetil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*- indol-6-il}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El compuesto del título se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol/agua/trietilamina. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para producir un sólido blanco.

Rendimiento: 30,8 mg

M+H+ medido = 585

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,88 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,39 (d, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,12 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 0,85 (s, 6H)

Ejemplo 220

(*R*)-3-(1-{2-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-acetil}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El compuesto del título se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol/agua/trietilamina. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para producir un sólido blanco.
Rendimiento: 9 mg
M+H+ medido = 583
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,88 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,50 (c, 2H); 3,05 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,64 (m, 3H), 1,46 (s, 6H), 1,35 (s, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,04 (t, 3H), 0,86 (m, 1H)

Ejemplo 221

3-{1-[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-acetil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

El siguiente compuesto se preparó por analogía al Ejemplo A003440050 usando 4,4-difluoro-piperidina en lugar de 2,6 dimetilpiperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 100°C con calentamiento por microondas (Emrys Optimizer, Personal Chemistry).
Rendimiento: 55 mg
M+H+ medido = 576
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,88 (d, 1H); 8,25 (d, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,72 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 1,45 (s, 6H), 1,35 (s, 6H)

Ejemplo 222: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

Se prepararon comprimidos correspondientes a la siguiente fórmula:
Producto del Ejemplo 9 ..... 0,2 g
Excipiente para un comprimido terminado que pesa..... 1 g
(detalles del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Ejemplo 223: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

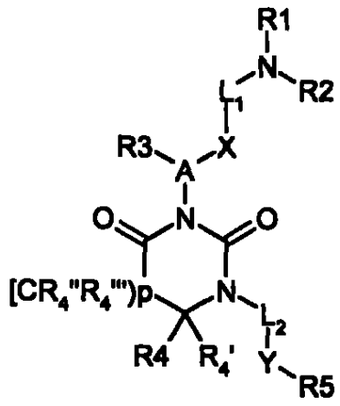
Se prepararon comprimidos correspondientes a la siguiente fórmula
Producto del Ejemplo 32 ..... 0,2 g
Excipiente para un comprimido terminado que pesa..... 1 g

(detalles del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Los ejemplos de las composiciones farmacéuticas 222 y 223 anteriores ilustran la presente invención, entendiéndose que pueden realizarse las mismas preparaciones con otros productos preferidos de la presente invención y que forman parte de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1) Productos de fórmula (I):



(I)

en la que:

p representa los números enteros 0, 1 y 2,

A representa arilo, heteroarilo o un radical de 5 a 11 miembros heterocíclico o carbocíclico, monocíclico o bicíclico condensado, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R3;

X representa un enlace sencillo o los siguientes radicales divalentes: -N(R6)-; -NH-alk-; alquileno; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6)-C(O)-; –NH-CO-alk-, -N(R6)-C(O)-N(R6')-; -N(R6)-C(S)-N(R6')-; -N(R6)-C(O)O-; -N(R6)-SO2-; -N(R6)-SO2-N(R6')-; -C(O)-N(R6)-; -SO2-NR6-; y -C(O)O-;

L1 representa un enlace sencillo o los siguientes radicales divalentes: alquileno, alquenileno, alquinileno y cicloalquileno, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; fenileno y heteroarileno, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre los valores de R8;

el radical NR1R2 es tal que:

R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1 representa un átomo de hidrógeno; alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, donde cada uno de los anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8; -SO2R9; -C(O)R9; -C(O)OR9; -C(O)NR10R11, -C(S)NR10R11 y -SO2NR10R11;

y R2 representa un átomo de hidrógeno; alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

o R1 y R2 forman, 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, NR12 y S, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

o NR1 con L1 o NR2 con L_1 conjuntamente forman un heterociclo de 4 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, N, NR12 y S, y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R3 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; hidroxilo; alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi y alquilenodioxi, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; -NR13R14; -C(O)R13; $-S(O)_nR13$; -C(O)OR13; -C(O)NR15R16; $-S(O)_nNR15R16$; SF5; nitro; ciano; heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, alcoxi u oxo; arilo y heteroarilo, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8;

indicándose que cuando A representa un radical de 11 miembros mono- o bi-cíclico condensado, R3 representa en la mayoría de los casos oxo,

R4, R4', R4" y R4"', que pueden ser iguales o diferentes, se eligen entre los valores definidos más adelante para R4;

R4 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo y heteroarilo, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8; oxo; entendiéndose que dos sustituyentes elegidos entre R4, R4' y R4" pueden formar, junto con el (los) átomo(s) de carbono al (a los) que está(n)

unido(s), un anillo de 3 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12;

L2 se elige entre un enlace sencillo; un radical alquileno; alquenileno; alquinileno; cicloalquileno; -O-; -NR17-; -C(O)- y SO2;

Y representa un N-heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R5;

R5 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, donde los anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8; -OR18; -NR19R20; -NR19COR20; -NR19CONR19'R20; -NR19-S(O)2-R20; -NR19-S(O)2-NR19'R20; -COR18; COOR21; -CONR22R23; -S(O)nR18; -SO2NR22R23; ciano; nitro;

R6 es tal que:

R6 representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo y heteroarilo, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8;

o R6 junto con NR1R2 forma un heterociclo de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

o R6 junto con L1 forma un heterociclo de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R6', que puede ser igual o diferente de R6, se elige entre los valores de R6;

R7 representa un átomo de halógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; hidroxilo; alcoxi; cicloalcoxi; ciano; -CF3; -NR24R25; -NR26COR27; -NR26CONR26'R27; -NR26-S(O)2-R27; -NR26-S(O)2-NR26'R27; -COOR26; -

COR26; -CO(NR24R25); S(O)nR26; -S(O)2NR24R25; un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre radicales OH y NH2, átomos de halógeno, y radicales alquilo, alcoxi u oxo; arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi; heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y NH2, radicales alquilo y alcoxi; fenoxi, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi;

R8, que puede ser igual o diferente de R7, representa los mismos valores que R7 y además representa un átomo de halógeno; nitro; -OCF3; alquilenodioxi; difluorometilenodioxi; bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi;

R9, que puede ser igual o diferente de R6, representa los mismos valores que R6;

R10 y R11, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además que pueden ser iguales o diferentes de R6, se eligen entre los mismos valores que R6 y opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R12 representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilCO o alquilSO_2, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno, radicales OH, alcoxi y dialquilamino; arilo y heteroarilo, 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;

R13, que puede ser igual o diferente de R6, representa los mismos valores que R6;

R14, que puede ser igual o diferente de R13, representa los mismos valores que R13 y también representa C(O)R28; C(O)N28R29; SO2R28 y SO2NR28R29;

R13 y R14 opcionalmente pueden formar, 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, S, N y

NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R15 y R16, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además que pueden ser iguales o diferentes de R13, se eligen entre los mismos valores que R13 y opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R17 representa un átomo de hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R18, que puede ser igual o diferente de R6, representa los mismos valores que R6;

R19 y R20, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además que pueden ser iguales o diferentes de R6, se eligen entre los mismos valores que R6 y opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R21, que puede ser igual o diferente de R13, representa los mismos valores que R13 y además representa hidrógeno;

R22 y R23, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además que pueden ser iguales o diferentes de R6, se eligen entre los mismos valores que R6 y opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R24 y R25, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH y alcoxi, o como alternativa R24 y R25 opcionalmente pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, N-alquilo y N-C(O)alquilo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,

que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH, alquilo, alcoxi y oxo;

R26 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH y alcoxi;

R27, que puede ser igual o diferente de R26, representa los mismos valores que R26;

R26 y R27 también puede formar opcionalmente, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, N-alquilo y N-C(O)alquilo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH, alquilo, alcoxi y oxo;

R28, que puede ser igual o diferente de R26, representa los mismos valores que R26;

R29, que puede ser igual o diferente de R26, representa los mismos valores que R26;

R30, que puede ser igual o diferente de R26, representa los mismos valores que R26;

n representa los números enteros 0, 1 y 2;

estando dichos productos de fórmula (I) en cualquier forma racémica, enantiomérica y diastereomérica posible, y además las sales de adición con ácidos minerales y con ácidos orgánicos o con bases minerales y con bases orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

2) Productos de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1, en la que

p representa los números enteros 0, 1 y 2,

A representa arilo, heteroarilo o un radical de 5 a 11 miembros heterocíclico o carbocíclico, monocíclico o bicíclico condensado, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R3;

X representa un enlace sencillo o los siguientes radicales divalentes: -N(R6)-; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6)-C(O)-; -N(R6)-C(O)-N(R6')-; -N(R6)-C(S)-N(R6')-; -N(R6)-C(O)O-; -N(R6)-SO2-; -N(R6)-SO2-N(R6')-; -C(O)-N(R6)-; -SO2-NR6-; y -C(O)O-;

L1 representa los siguientes radicales divalentes: alquileno, alquenileno, alquinileno y cicloalquileno, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que

pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; fenileno y heteroarileno, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre los valores de R8;

el radical NR1R2 es tal que:

R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1 representa un átomo de hidrógeno; alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, donde cada uno de los anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8; -SO2R9; -C(O)R9; -C(O)OR9; -C(O)NR10R11, -C(S)NR10R11 y -SO2NR10R11;

y R2 representa un átomo de hidrógeno; alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

o R1 y R2 forman, 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, NR12 y S, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

o NR1 con L1 o NR2 con L_1 conjuntamente forman un heterociclo de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, N, NR12 y S, y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R3 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; hidroxilo; alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi y alquilenodioxi, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; -NR13R14; -C(O)R13; -$S(O)_n$R13; -C(O)OR13; -C(O)NR15R16; -$S(O)_n$NR15R16; SF_5; nitro; ciano; heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, alcoxi u oxo; arilo y heteroarilo, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8;

indicándose que cuando A representa un radical de 11 miembros mono- o bi-cíclico condensado, R3 representa en la mayoría de los casos oxo,

R4, R4', R4" y R4"', que pueden ser iguales o diferentes, se eligen entre los valores definidos más adelante para R4;

R4 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo y heteroarilo, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8; oxo; entendiéndose que dos sustituyentes elegidos entre R4, R4' y R4" pueden formar, junto con el (los) átomo(s) de carbono al (a los) que está(n) unido(s), un anillo de 3 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12;

L2 se elige entre un enlace sencillo; un radical alquileno; alquenileno; alquinileno; cicloalquileno; -O-; -NR17-; -C(O)- y SO2;

Y representa un N-heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R5;

R5 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, donde los anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8; -OR18; -NR19R20; -NR19COR20; -NR19CONR19'R20; -NR19-S(O)2-R20; -NR19-S(O)2-NR19'R20; -COR18; COOR21; -CONR22R23; -S(O)nR18; -SO2NR22R23; ciano; nitro;

R6 es tal que:

R6 representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo y heteroarilo, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8;

o R6 junto con NR1R2 forma un heterociclo de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

o R6 junto con L1 forma un heterociclo de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R6', que puede ser igual o diferente de R6, se elige entre los valores de R6;

R7 representa un átomo de halógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; hidroxilo; alcoxi; cicloalcoxi; ciano; -CF3; -N24R25; -NR26COR27; -NR26CONR26'R27; -NR26-S(O)2-R27; -NR26-S(O)2-NR26'R27; -COOR26; -COR26; -CO(NR24R25); S(O)nR26; -S(O)2NR24R25; un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre radicales OH y NH2, átomos de halógeno, y radicales alquilo, alcoxi u oxo; arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi; heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y NH2, radicales alquilo y alcoxi; fenoxi, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi;

R8, que puede ser igual o diferente de R7, representa los mismos valores que R7 y además representa un átomo de halógeno; nitro; -OCF3; alquilenodioxi; difluorometilenodioxi; bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi;

R9, que puede ser igual o diferente de R6, representa los mismos valores que R6;

R10 y R11, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además que pueden ser iguales o diferentes de R6, se eligen entre los mismos valores que R6 y opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R12 representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilCO o alquilSO_2, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno, radicales OH, alcoxi y dialquilamino; arilo y heteroarilo, 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;

R13, que puede ser igual o diferente de R6, representa los mismos valores que R6;

R14, que puede ser igual o diferente de R13, representa los mismos valores que R13 y también representa C(O)R28; C(O)N28R29; SO2R28 y SO2NR28R29;

R13 y R14 opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R15 y R16, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además que pueden ser iguales o diferentes de R13, se eligen entre los mismos valores que R13 y opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R17 representa un átomo de hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R18, que puede ser igual o diferente de R6, representa los mismos valores que R6;

R19 y R20, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además que pueden ser iguales o diferentes de R6, se eligen entre los mismos valores que R6 y opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R21, que puede ser igual o diferente de R13, representa los mismos valores que R13 y además representa hidrógeno;

R22 y R23, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además que pueden ser iguales o diferentes de R6, se eligen entre los mismos valores que R6 y opcionalmente pueden formar, 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, S, N y NR12 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

R24 y R25, que pueden ser iguales o diferentes, representan un radical alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH y alcoxi, o como alternativa R24 y R25 opcionalmente pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, N-alquilo y N-C(O)alquilo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH, alquilo, alcoxi y oxo;

R26 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH y alcoxi;

R27, que puede ser igual o diferente de R26, representa los mismos valores que R26;

R26 y R27 también puede formar opcionalmente, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, N-alquilo y N-C(O)alquilo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH, alquilo, alcoxi y oxo;

R28, que puede ser igual o diferente de R26, representa los mismos valores que R26;

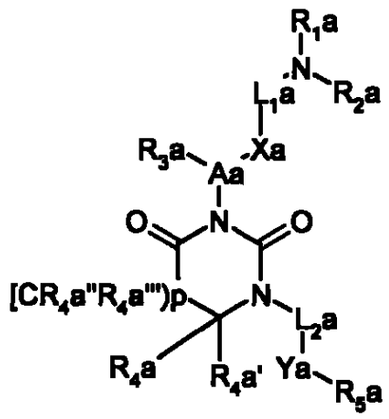
R29, que puede ser igual o diferente de R26, representa los mismos valores que R26;

R30, que puede ser igual o diferente de R26, representa los mismos valores que R26;

n representa los números enteros 0, 1 y 2;

estando dichos productos de fórmula (I) en cualquier forma racémica, enantiomérica y diastereomérica posible, y además las sales de adición con ácidos minerales y con ácidos orgánicos o con bases minerales y con bases orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

3) Productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las otras reivindicaciones que corresponden a la fórmula (Ia):



(Ia)

en la que:

p representa los números enteros 0, 1 y 2,

Aa representa fenilo, heteroarilo y un radical de 5 a 11 miembros heterocíclico o carbocíclico, monocíclico o bicíclico condensado, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R3a;

Xa representa un enlace sencillo o los siguientes radicales divalentes: -N(R6a)-; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6a)-C(O)-; -N(R6a)-C(O)-N(R5'a)-; -N(R6a)-SO2-; -C(O)-N(R6a)-; -SO2-NR6a-;

L1a representa un radical alquileno que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y que opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre los valores de R7a;

el radical NR1aR2a es tal que:

R1a y R2a, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1a representa un átomo de hidrógeno; alquilo y cicloalquilo, estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a; arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo en donde cada uno de los anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8a;

y R2a representa un átomo de hidrógeno, alquilo y cicloalquilo, estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

o R1a y R2a forman, 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, NR12a y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

o NR1a con L1a o NR2a con L1a conjuntamente forman un heterociclo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

R3a representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno; un radical alquilo, cicloalquilo o alquilenodioxi, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a; -NR13aR14a; -C(O)R13a; -S(O)$_n$R13a; -C(O)NR15aR16a; -S(O)$_n$NR15aR16a; arilo y heteroarilo, estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8a;

R4a, R4a', R4a" y R4a'", que pueden ser iguales o diferentes, se eligen entre los valores definidos más adelante para R4a;

R4a representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (F), un radical alquilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a; entendiéndose que dos sustituyentes elegidos entre R4a, R4a' y R4a" pueden formar, junto con el (los) átomo(s) de carbono al (a los) que está(n) unido(s), un anillo de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y N-alquilo;

L2a se elige entre un enlace sencillo; alquileno; cicloalquileno; -O- y -NR17a-;

Ya representa un N-heterociclo que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S y N y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R5a;

R5a representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a; arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, donde los anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8a; -OR18a; -NR19aR20a; -NR19aCOR20a; -NR19aCONR19'aR20a; -

NR19a-S(O)2-R20a; -NR19a-S(O)2-NR19a'R20a; -COR18a; COOR21a; -CONR22aR23a; -S(O)nR18a; -SO2NR22aR23a; ciano;

R6a es tal que:

R6a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

o R6a con NR1aR2a conjuntamente forman un heterociclo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

o R6a con L1a conjuntamente forman un heterociclo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

R6a', que puede ser igual o diferente de R6a, se elige entre los valores de R6a,

R7a representa un átomo de halógeno (F); un radical alquilo; hidroxilo (OH); alcoxi; cicloalcoxi; ciano; -CF3; -N24aR25a; -NR26aCOR27a; -NR26aCONR26a'R27a; -NR26a-S(O)2-R27a; -NR26a-S(O)2-NR26a'R27a; -COOR26a; -COR26a; -CO(NR24aR25a); S(O)nR26a; -S(O)2NR24aR25a; un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre radicales OH y NH2, átomos de halógeno (F), y radicales alquilo, alcoxi u oxo; arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi; heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y NH2, radicales alquilo y alcoxi; fenoxi, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi;

R8a, que puede ser igual o diferente de R7a, representa los mismos valores que R7a y también representa átomos de halógeno (Cl, Br o I) y radicales -OCF3, alquilenodioxi y difluorometilenodioxi;

R12a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilCO o alquilSO_2, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F) y radicales alcoxi;

R13a representa un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores

de R7a; un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F) y radicales alquilo y alcoxi; un radical heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F) y radicales alquilo y alcoxi;

R14a representa un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a; C(O)R28a;

R13a y R14a opcionalmente pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y Nalquilo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

R15a y R16a, que pueden ser iguales o diferentes entre sí y además iguales o diferentes de R13a, se eligen entre los mismos valores que R13a y opcionalmente pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12A y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

R17a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo;

R18a, que puede ser igual o diferente de R6, representa los mismos valores que R6;

R19a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo;

R20a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a; arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8a;

R19a y R20a, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, además pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12a y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

R21a, que puede ser igual o diferente de R13a, se elige entre los valores de R13a y además representa un átomo de hidrógeno;

R22a y R23a, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, e iguales o diferentes de R6a, se eligen entre los valores de R6a y además pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y NR12a y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7a;

R24a y R25a, que pueden ser iguales o diferentes, representan un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F) y radicales OH y alcoxi, o como alternativa R24a y R25a opcionalmente pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, N-alquilo y N-C(O)alquilo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F) y radicales OH, alquilo, alcoxi u oxo;

R26a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F) y radicales OH y alcoxi;

R27a, que puede ser igual o diferente de R26a, se elige entre los valores de R26a;

R26a y R27a, también puede formar opcionalmente, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, N-alquilo y N-C(O)alquilo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F) y radicales OH, alquilo, alcoxi u oxo;

R28a, que puede ser igual o diferente de R26a, se elige entre los valores de R26a;

R29a, que puede ser igual o diferente de R26a, se elige entre los valores de R26a;

R30a, que puede ser igual o diferente de R26a, se elige entre los valores de R26a;

n representa los números enteros 0, 1 y 2;

p representa los números enteros 0, 1 y 2;

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

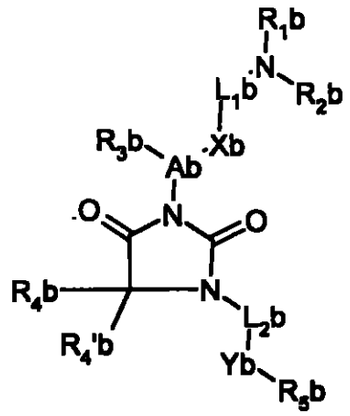
productos de fórmula (Ia).

4) Productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las demás reivindicaciones, de tal forma que p representa el número entero 0, teniendo los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) cualquiera de los valores definidos en una cualquiera de las demás reivindicaciones.

5) Productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las demás reivindicaciones, de tal forma que p representa el número entero 1, teniendo los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) cualquiera de los valores definidos en una cualquiera de las demás reivindicaciones.

6) Productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las demás reivindicaciones, de tal forma que p representa el número entero 2, teniendo los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) cualquiera de los valores definidos en una cualquiera de las demás reivindicaciones.

7) Productos de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, que corresponden a la fórmula (Ib):



(Ib)

en la que Ab representa fenilo, heteroarilo o un radical cíclico de 7 a 11 miembros carbocíclico o heterocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R3b;

Xb representa un enlace sencillo o los siguientes radicales divalentes: -N(R6b)-; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6b)-C(O)- y -N(R6b)-SO2-;

L1b representa un radical alquileno que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales OH y alcoxi;

el radical NR1bR2b es tal que:

R1b y R2b, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo, estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7b; arilo y heteroarilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8b;

y R2b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo, estando estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7b;

o R1b y R2b forman, 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, N-alquilo y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7b;

o NR1b con L1b o NR2b con L1b conjuntamente forman un heterociclo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7b;

R3b representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alcoxi (-OCH3) o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre F; OCF3; radicales $S(O)_n$-alquilo, en donde el resto alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más F; alquilamino, opcionalmente sustituido con uno o más F; dialquilamino, donde los dos restos alquilo pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical heterocíclico de 4 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, N, N-alquilo y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre F y radicales alquilo y alcoxi;

R4b y R4'b, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno F y un radical alquilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más F; entendiéndose que dos sustituyentes R4b pueden formar, con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo espirocíclico de 3 a 5 miembros;

L2b se elige entre un enlace sencillo y metileno;

Yb representa un radical heteroarilo monocíclico o bicíclico elegido entre piridilo, pirimidinilo, piridazina, pirazina, azaindolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo,

quinazolinilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, furazanilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 3H-imidazo-(4,5b)-piridina, 1H-pirazolo-(3,4b)-piridina, 1H-pirazolo-(3,4d)-pirimidina, piperidilo, tienilo, indolilo, pirrolilo, purinilo, benzoxazinilo, bencimidazolilo, estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre los valores de R5b;

R5b representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; alquilo; cicloalquilo; -NHR20b; -NHCOR20b; -NHCONR19bR20b; -NH-S(O)2-R20b;

R6b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R6b y NR1bR2b opcionalmente pueden formar conjuntamente un heterociclo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7b;

R7b representa un átomo de halógeno; hidroxilo; ciano; COOH; -CF3; alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, -NHCO-alquilo, -CO(NH-alquilo) y CO(Ndialquilo), donde los restos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno, OH y metoxi; un arilo radical opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo y alcoxi; un heterociclo de 4 a 7 miembros; heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y NH2, radicales alquilo y alcoxi;

R8b, que pueden ser iguales o diferentes de R7b, se elige entre los valores de R7b y además representa un átomo de halógeno y radicales -OCF3, alquilenodioxi y difluorometilenodioxi;

R19b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo;

R20b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7b; arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8b;

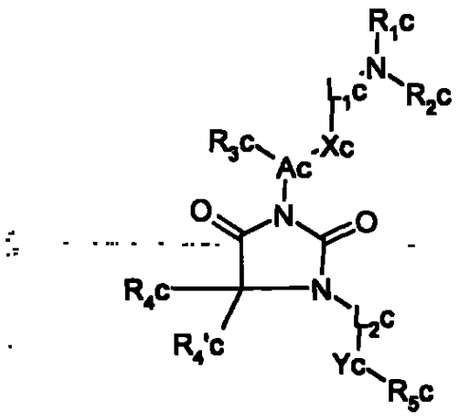
R19b y R20b, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, además pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N y Nalquilo y opcionalmente sustituido con uno o

más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7b;

n representa los números enteros 0, 1 y 2;

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).

8) Productos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, que corresponden a la fórmula (Ic):



(Ic)

en la que

A representa un fenilo, un heteroarilo de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos heterocíclicos condensados seleccionados de la siguiente lista: 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, indolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, 2,3-dihidro-benzotiazol, tetrahidroquinolina o tetrahidroisoquinolina,

estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre radicales alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alquilamino y dialquilamino, estando cada radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre radicales F, -OCF3, SCF3 y SO2CF3;

Xc representa un enlace sencillo o los siguientes radicales divalentes: -N(R6c)-; -O-; -C(O)-; y -N(R6c)-C(O)-;

L1c representa un radical alquileno que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un radical hidroxilo;

R1c y R2c, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1c representa un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno; hidroxilo; alcoxi; ciano, carboxilo libre o esterificado, fenilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, alquilamino, dialquilamino, -NHCO-alquilo, -CO(NH-alquilo), CO(Ndialquilo) y radicales heteroarilo de 5, 6 ó 7 miembros, saturados, parcialmente saturados o insaturados que contienen uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y alquilo, NH2 y radicales alcoxi; o como alternativa R1c representa un radical fenilo o un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo, y opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, NH2 y alcoxi;

y R2c representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

o R1c y R2c forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, N, NH, N-alquilo y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, alcoxi, CF3 y carboxilo libre o esterificado;

o NR1c con L1c o NR2c con L1C conjuntamente forman un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, alcoxi y carboxilo libre o esterificado;

L2c se elige entre un enlace sencillo y metileno;

R4c y R4'c, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; entendiéndose que dos sustituyentes R4c pueden formar, con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo espirocíclico de 3 miembros a 5 miembros;

Yc representa un radical heteroarilo elegido entre pirid-4-ilo, pirimidin-4-ilo, quinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo; azaindol-4-ilo y quinazolin-4-ilo, estando estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o

diferentes, elegidos entre los valores de R5c;

R5c representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno; un radical alquilo, cicloalquilo, NH2, -NH-cicloalquilo, -NHCO-alquilo, -NHCO-cicloalquilo, -NHCONH-alquilo o -NHCON(dialquilo), estando los restos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más radicales, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F) y radicales alcoxi, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo, N-metil-piperazinilo y COOH; NH-arilo, NH-heteroarilo, -NHCO-arilo y -NHCO-heteroarilo, donde los restos aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo, alcoxi y COOH;

R6c representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R6c y NR1cR2c opcionalmente pueden formar conjuntamente un heterociclo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más radicales, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre átomos de halógeno (F) y radicales alquilo y alcoxi,

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) de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en los que

A representa un radical fenilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, o indolilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre los valores de R3,

X representa un enlace sencillo, -NH-alk-, alquileno, –O-, –Nalk-CO-, –NH-CO, –NH-CO-alk-, –NH-CO-NH-, -CO-NH-,

-SO2,-NR6d o -CO-,

L1 representa un enlace sencillo, un radical alquileno que contiene de 1 a 5 átomo de carbono opcionalmente sustituido con un radical hidroxilo, un radical cicloalquilalquilo o un radical fenilo,

R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno y radicales hidroxilo, alcoxi, NH2, NH(alk), N(alk)2, ciano, carboxilo libre o esterificado, fenilo y

cicloalquilo de 3 a 7 miembros y un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo y que contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo,

o R1 representa un radical cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un radical fenilo o un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo y que contienen uno o más heteroátomos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo,

y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

o R1 y R2 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo, estando este radical formado por R1 y R2 con N opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo, halógeno, NH2, NH(alk), N(alk)2, CF3 y carboxilo libre o esterificado,

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

o NR1R2 forma con L1 un heterociclo de 4 a 10 miembros saturado o insaturado que contiene al menos un átomo de nitrógeno y que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo, estando este radical formado por NR1R2 con L1 opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo, cicloalquilo y carboxilo libre o esterificado,

R3 representa uno o más sustituyentes del anillo A, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo o alcoxi que contiene hasta 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más F; alquil-S(O)n opcionalmente sustituido con F; OCF3;SO2CF2; o SCF3; donde n representa 0 ó 2;

R4 y R4', que pueden ser iguales o diferentes, se eligen entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo que contiene hasta 4 átomos de carbono,

R6 representa un átomo de hidrógeno, un radical acilo opcionalmente sustituido con uno o más F o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

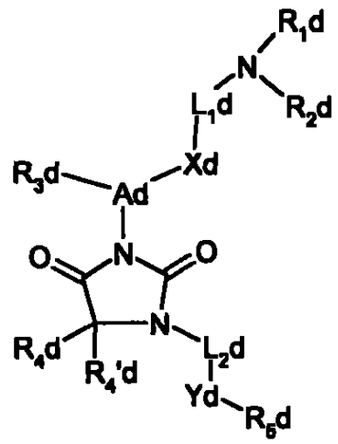
L2 representa un rádical alquileno,

Y2 representa un radical quinolilo, piridilo o pirimidinilo, opcionalmente sustituido con NH2;

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) Productos de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, que corresponden a la fórmula (Id):



(Id)

en la que Ad representa un radical fenilo o indolilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre los valores de R3d,

Xd representa –O-, –NH-CO, -NR6 o -CO-,

L1d representa un radical alquileno que contiene de 1 a 3 átomo de carbono opcionalmente sustituidos con un radical hidroxilo,

R1d y R2d, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1d representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre átomos de halógeno y radicales hidroxilo, alcoxi, ciano, carboxilo libre o esterificado, fenilo y cicloalquilo de 3 a 7 miembros y un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo y que contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo,

o R2d representa un radical cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un radical fenilo o un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo y que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo,

y R2d representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

o R1d y R2d forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo, estando

este radical formado por R1a y R2d con N opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo, CF3 y carboxilo libre o esterificado,

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

o NR1dR2d forma con L1d un heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado que contiene al menos un átomo de nitrógeno y que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N, NH y N-alquilo, estando este radical formado por NR1dR2d con L1d opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos entre radicales alquilo y carboxilo libre o esterificado,

R3d representa uno o más sustituyentes del anillo Ad, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo o alcoxi que contiene hasta 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más F; alquil-S(O)n opcionalmente sustituido con F; OCF3;SO2CF2; o SCF3; donde n representa 0 ó 2;

R4d y R4'd, que pueden ser iguales o diferentes, se eligen entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo que contiene hasta 4 átomos de carbono,

L2d representa un radical alquileno,

Y2d representa un radical quinolilo, piridilo o pirimidinilo,

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).

11) Productos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde cuando A representa un radical fenilo, y cuando Xd representa –O-, -NR6 o –NH-CO, los otros sustituyentes de dichos productos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes,

donde dichos productos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) están 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), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id).

12) Productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que son los mostrados a continuación:

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(dimetil-morfolin-4-il)-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-tiomorfolin-4-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-pirrolidin-1-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-piperidin-1-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-hidroxi-etilamino)-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-metoxi-etilamino)-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-dimetilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-(cianometil-amino)-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-piperidin-1-il)-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-terc-butilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(1,2,2-trimetil-propilamino)-acetamida
- Éster metílico del ácido ({[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-amino)-acético; compuesto con ácido trifluoroacético
- 2-(2,2-Difluoro-etilamino)-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[1,4]oxazepan-4-il-acetamida
- Éster metílico del ácido 1-{[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-pirrolidina-3-carboxílico
- 2-Azetidin-1-il-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-fluoro-etilamino)-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetamida
- Trifluoroacetato del ácido ({[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-amino)-acético
- Trifluoroacetato de 2-ciclohexilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-ciclopropilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-morfolin-4-il-propionamida

Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(dimetil-morfolin-4-il)-propionamida

Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-piperidin-1-il-propionamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-tiomorfolin-4-il-propionamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propionamida

- Trifluoroacetato de 3-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-propionamida

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-propionamida; compuesto con ácido trifluoroacético

- Trifluoroacetato de 3-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-propionamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-piperidin-1-il-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-dimetilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-terc-butilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida

- [5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil- imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-amida del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico, trifluoro-acetato

- 3-[3-(2-ciclopentilamino-etoxi)-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

- 3-(3-[2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-etoxi}-4-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

- 3-{3-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin- 4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-[3,3-Dimetil-1-(2-morfolin-4-il-acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-[3,3-Dimetil-1-(2-tiomorfolin-4-il-acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5,5-dimetil- 1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-{4-Metoxi-3-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etoxi]-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-[4-Metoxi-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-(4-Metoxi-3-{2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-etoxi}-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-{4-Metoxi-3-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-etoxi]-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-{4-Metoxi-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-etoxi]-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin- 4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-{3-[2-hidroxi-3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-propoxi]-4-metoxi-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-{3-[2-hidroxi-3-(piridin-4-ilamino)-propoxi]-4-metoxi-fenil}-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona
- 3-{3-[2-hidroxi-3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-propoxi]-4-metoxi-fenil}-5,5-dimetil- 1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

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

13) Productos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que son los mostrados a continuación:

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(dimetil-morfolin-4-il)-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-tiomorfolin-4-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-pirrolidin-1-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-piperidin-1-il-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-hidroxi-etilamino)-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-metoxi-etilamino)-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-dimetilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-(cianometil-amino)-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-piperidin-1-il)-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-terc-butilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(1,2,2-trimetil-propilamino)-acetamida

- Éster metílico del ácido ({[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-amino)-acético; compuesto con ácido trifluoroacético
- 2-(2,2-Difluoro-etilamino)-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida; compuesto con ácido trifluoroacético
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[1,4]oxazepan-4-il-acetamida
- Éster metílico del ácido 1-{[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-pirrolidina-3-carboxílico
- 2-Azetidin-1-il-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-(2-fluoro-etilamino)-acetamida
- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetamida
- Trifluoroacetato del ácido ({[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil]-metil}-amino)-acético
- Trifluoroacetato de 2-ciclohexilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de 2-ciclopropilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-acetamida
- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-morfolin-4-il-propionamida

Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(dimetil-morfolin-4-il)-propionamida

Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-piperidin-1-il-propionamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-tiomorfolin-4-il-propionamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propionamida

- Trifluoroacetato de 3-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-trifluorometoxi-fenil]-propionamida

- N-[5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-propionamida; compuesto con ácido trifluoroacético

- Trifluoroacetato de 3-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2- trifluorometoxi-fenil]-propionamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-piperidin-1-il-acetamida

- Trifluoroacetato de N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-dimetilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-dietilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-terc-butilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)-2-isopropil-fenil]-acetamida

- Trifluoroacetato de 2-ciclopentilamino-N-[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil-imidazolidin-1-il)- 2-isopropil-fenil]-acetamida

- [5-(4,4-Dimetil-2,5-dioxo-3-piridin-4-ilmetil- imidazolidin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-amida del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico, trifluoro-acetato

- 3-[3-(2-ciclopentilamino-etoxi)-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

- 3-(3-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-etoxi}-4-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

- 3-[3-[2-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-etoxi]-4-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-1-quinolin- 4-ilmetil-imidazolidina-2,4-diona

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

- 3-[3,3-Dimetil-1-(2-tiomorfolin-4-il-acetil)-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).

14) Los productos de fórmula (I) como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y también profármacos de los mismos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas racémicas, enantioméricos y diastereoisoméricos posibles, y también las sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I), como productos medicinales.

15) Los productos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) como se han definido en las reivindicaciones precedentes, y también profármacos de los mismos, estando dichos productos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) en todas las formas racémicas, enantioméricas y diastereoisoméricas posibles, y también las sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), como productos medicinales.

16) Los productos como se han definido en la reivindicación 12 ó 13, y también profármacos de los mismos, y también las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos productos con ácidos minerales y orgánicos o con sales minerales y orgánicas, como productos medicinales.

17) Composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos uno de los productos medicinales como se han definido en las reivindicaciones 14 a 16.

18) Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizadas porque se usan como productos medicinales, en particular, para la quimioterapia del cáncer.

19) Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 18, que contienen, además de los principios activos, otros productos medicinales de quimioterapia para combatir el cáncer.

20) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones, o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), para la preparación de productos medicinales para inhibir la actividad

de proteína quinasas y especialmente de una proteína quinasa.

21) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación precedente, o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), donde la proteína quinasa es una proteína tirosina quinasa.

22) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones, o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), donde la proteína quinasa se elige entre el siguiente grupo: IGF1, Raf, EGF, PDGF, VEGF, Tie2, KDR, Flt1-3, FAK, Src, Abl, cKit, cdk1-9, Aurora1-2, cdc7, Akt, Pdk, S6K, Jnk, IR, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, PLK, Pyk2, CDK7, CDK2 y EGFR.

23) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones, o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), donde la proteína quinasa se elige entre el siguiente grupo: IGF1, cdc7, Aurora1-2, Src, Jnk, FAK, KDR, IR, Tie2, CDK7, CDK2 y EGFR.

24) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones, o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), donde la proteína quinasa es IGF1R.

25) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones, o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), donde la proteína quinasa es FAK o AKT.

26) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones, o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), donde la proteína quinasa está en un cultivo celular.

27) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones, o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos 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 dichos productos de fórmula (I), para la preparación de un producto medicinal para prevenir o tratar una enfermedad caracterizada por desregulación de la actividad de una proteína quinasa.

29) Uso de productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación precedente, donde la enfermedad a prevenir o tratar está en un mamífero.

30) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones, o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos

de fórmula (I), para la preparación de un producto medicinal para prevenir o tratar una enfermedad perteneciente al siguiente grupo: trastornos de proliferación de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células mesangiales, acromegalia, trastornos metabólicos, alergias, asma, enfermedad de Crohn, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular, envejecimiento, degeneración macular asociada con la edad, enfermedades oncológicas y cáncer.

31) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones, o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), para la preparación de un producto medicinal para tratar enfermedades oncológicas.

32) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones, o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), para la preparación de un producto medicinal para tratar el cáncer.

33) Uso de productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación precedente, donde la enfermedad a tratar es un cáncer de tumores sólidos.

34) Uso de productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación precedente, donde la enfermedad a tratar es un cáncer que es resistente a agentes citotóxicos.

35) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones, o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), para la preparación de un producto medicinal para tratar 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 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.

36) Uso de productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación precedente, donde la enfermedad a tratar es un cáncer de mama, cáncer de colon o cáncer de pulmón.

37) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones, o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), para la preparación de un producto medicinal para la quimioterapia del cáncer.

38) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de

las reivindicaciones, o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), para la preparación de productos medicinales para la quimioterapia del cáncer, usados solos o en combinación.

39) Uso de productos de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones, o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), para la preparación de productos medicinales para uso solos o en combinación con quimioterapia o radioterapia o, como alternativa, en combinación con otros agentes terapéuticos.

40) Uso de productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación precedente, donde los agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales usados comúnmente.

41) Productos de fórmula (I) como se ha definido 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 los profármacos de los mismos.

42) Productos de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones, como inhibidores de IGF1R.

43) Productos de fórmula (Id) como se ha definido en las reivindicaciones precedentes, como inhibidores de IGF1R.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/008720

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/06 C07D401/14 A61K31/4166

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 022 875 A (ZIMMER ET AL) 8 February 2000 (2000-02-08) the whole document	1-43
A	US 6 004 963 A (ZIMMER ET AL) 21 December 1999 (1999-12-21) the whole document	1-43
X	WO 2004/022572 A (ALCHEMIA PTY LTD; MEUTERMANS, WIM; SCHAFER, KARL; WEST, MICHAEL, LEO;) 18 March 2004 (2004-03-18) the whole document	1-43
P,X	WO 2004/070050 A (AVENTIS PHARMA S.A) 19 August 2004 (2004-08-19) the whole document	1-43

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 August 2006	08/08/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Deutsch, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/008720

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/09090 A (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES ; PO) 8 February 2001 (2001-02-08) the whole document	1-43

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/008720

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 28 and 29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/008720

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6022875 A	08-02-2000	AT 262903 T	15-04-2004
		AU 732955 B2	03-05-2001
		AU 7868098 A	11-02-1999
		CA 2244200 A1	31-01-1999
		CN 1207291 A	10-02-1999
		DE 19732928 A1	04-02-1999
		DK 894497 T3	03-05-2004
		EP 0894497 A1	03-02-1999
		ES 2219811 T3	01-12-2004
		HK 1017264 A1	24-12-2004
		HU 9801711 A2	29-03-1999
		IL 125583 A	12-09-2002
		JP 11092370 A	06-04-1999
		NZ 330667 A	29-09-2000
		PL 327767 A1	01-02-1999
		PT 894497 T	31-08-2004
		RU 2195933 C2	10-01-2003
		ZA 9806829 A	02-02-1999
US 6004963 A	21-12-1999	AT 181072 T	15-06-1999
		AU 707751 B2	22-07-1999
		AU 6818196 A	01-05-1997
		CA 2188908 A1	28-04-1997
		CN 1152573 A	25-06-1997
		DE 19540027 A1	30-04-1997
		DK 770613 T3	13-12-1999
		EP 0770613 A1	02-05-1997
		ES 2135148 T3	16-10-1999
		GR 3030558 T3	29-10-1999
		HK 1010367 A1	20-04-2000
		HU 9602932 A2	28-07-1998
		IL 119488 A	11-01-2001
		JP 9188677 A	22-07-1997
		PL 316706 A1	28-04-1997
		RU 2163603 C2	27-02-2001
		ZA 9608956 A	29-05-1997
WO 2004022572 A	18-03-2004	CN 1678619 A	05-10-2005
		EP 1546167 A1	29-06-2005
		JP 2006503020 T	26-01-2006
		US 2005209176 A1	22-09-2005
WO 2004070050 A	19-08-2004	AU 2004209319 A1	19-08-2004
		BR PI0407091 A	24-01-2006
		CA 2513631 A1	19-08-2004
		EP 1599464 A2	30-11-2005
		FR 2850652 A1	06-08-2004
		MA 27651 A1	01-12-2005
		MX PA05007407 A	12-09-2005
WO 0109090 A	08-02-2001	AT 308525 T	15-11-2005
		AU 779357 B2	20-01-2005
		AU 7009100 A	19-02-2001
		BR 0012852 A	30-04-2002
		CA 2380070 A1	08-02-2001
		CN 1399631 A	26-02-2003
		CZ 20020301 A3	14-08-2002
		DE 60023747 D1	08-12-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/008720

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0109090 A		DK 1246807 T3	20-03-2006
		EP 1246807 A2	09-10-2002
		ES 2252051 T3	16-05-2006
		FR 2796945 A1	02-02-2001
		HK 1052510 A1	29-04-2005
		HU 0202989 A2	28-12-2002
		JP 2003518011 T	03-06-2003
		MX PA02001016 A	12-08-2002
		NO 20020463 A	13-02-2002
		NZ 516718 A	29-04-2003
		PL 364726 A1	13-12-2004
		US 6759415 B1	06-07-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCTd3

(21) N° de solicitud: 07 3769
22) Fecha de solicitud: 26/01/2007

(30) Prioridad (31) *No. Prioridad* (32) *Fecha* (33) *País*
04291904.3 27/0/2004 EP

(51) Int Cl: A61K 31/4166

(71)Solicitante(s) AVENTIS PHARAMA S.A.

(72) Inventor(es) HARTMUT STROBEL
Y OTROS

(74) Apoderado: EMILIO FERRERO

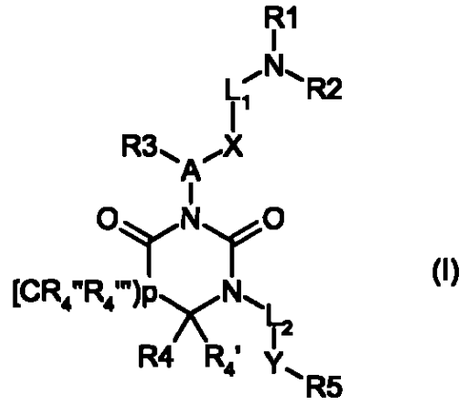
(85) Fecha límite inicio fase nacional: *27/02/2007*
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *25/07/2005*
No. de solicitud PCT/EP2005/008720

(87) Publicación internacional
Fecha: *02/02/2006*
N° publicación: *WO 2006/010841 A3*

(54) Título: **NUEVOS DERIVADOS DE UREA CICLICOS, SU PREPARACIÓN Y SU USO FARMACÉUTICO COMO INHIBIDORES DE QUINASA**

REIVINDICACIONES

1) Productos de fórmula (I):



(I)

en la que:

p representa los números enteros 0, 1 y 2,

A representa arilo, heteroarilo o un radical de 5 a 11 miembros heterocíclico o carbocíclico, monocíclico o bicíclico condensado, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R3;

X representa un enlace sencillo o los siguientes radicales divalentes: -N(R6)-; -NH-alk-; alquileno; -O-; -C(O)-; -S(O)n-; -N(R6)-C(O)-; -NH-CO-alk-, -N(R6)-C(O)-N(R6')-; -N(R6)-C(S)-N(R6')-; -N(R6)-C(O)O-; -N(R6)-SO2-; -N(R6)-SO2-N(R6')-; -C(O)-N(R6)-; -SO2-NR6-; y -C(O)O-;

L1 representa un enlace sencillo o los siguientes radicales divalentes: alquileno, alquenileno, alquinileno y cicloalquileno, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; fenileno y heteroarileno, estos dos últimos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre los valores de R8;

el radical NR1R2 es tal que:

R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, son tales que:

R1 representa un átomo de hidrógeno; alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7; arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, donde cada uno de los anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R8; -SO2R9; -C(O)R9; -C(O)OR9; -C(O)NR10R11, -C(S)NR10R11 y -SO2NR10R11;

y R2 representa un átomo de hidrógeno; alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre los valores de R7;

FORMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

338

Item		Expediente No	07-007769	No de Folio
			No de unidades	√
1	CD			
2	DVD			
3	REVISTA			
4	LIBRO			
5	PERIODICO			
6	DISQUETES			
7	SOBRE DE MANILA			
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	X	7	✓
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO			
10	OTROS:			

Observaciones:

Contiene Arte final

339

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad. 07-007703- -00000-0000
Fec 2007-01-26 17:56:34 Dep. 2020 NUEVAS CREACIONES
Tra. 11 PATENTES II
Fol: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION
Folios 339

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 4,255
FECHA : ENERO 15 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55272334	15/01/2007	33,577,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	REMTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES 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._____

COLO 12457 841 012 6

340

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-007763- -00000-0000
Fec. 2007-01-26 17:35:34 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTES II
Ave. 379 PAGINA NORMAL
Act 411 PRESENTACION Folios 339

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [✓]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____
Firma Responsable

Fecha 26 ENE 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

341

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	7 7769
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/008720
	Fecha inicio fase nacional	27/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2584

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 Unica 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