



Industria y Comercio

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

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-56339

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

INDOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN,

PROCEDIMIENTO DE FABRICACION UTILIZACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C 07D413/012; A61K 31/406
31/407; A61P 35/00

71. SOLICITANTE

AVENTIS PHARMA S.A.

DOMICILIO

ANTONY, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-056339- -00000-0000
Fecha: 2007-06-04 17:00:07 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE I y II Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 205

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 de Francia. Dirección: 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Francia Domicilio: 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@camvp.com. Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P. 31.929
-----------------------------	--	--

4 INVENTOR (ES) (72)	1. Frank HALLEY 3 Rue de la Mare Adarn, 92370 Chaville, Francia 3. Michel TABART 3 Rue Paul Langevin, 91290 La Norville, Francia 5. Fabrice VIVIANI 46 Rue Jules Fossier, 95380 Louvres, Francia 7. Jean-Philippe LETALLEC 136 Boulevard De L'hôpital, 75013 Paris, Francia	2. Catherine SOUAILE 12 Avenue Jean Bouin, 94600 Choisy Le Roi, Francia 4. Eric BACQUE 123 Allée de la Clairière, 91190 Gif Sur Yvette, Francia 6. Baptiste RONAN 15 Allée des Noisetiers, 92140 Clamart, Francia 8. Bruno FILOCHE-ROMME 9 Avenue de Ceinture, 94000 Creteil, Francia
----------------------	--	--

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/FR2005/003003 Fecha: 2 de diciembre de 2005
Publicación Internacional No. WO 2006/061493 A1 Fecha: 15 de junio de 2006

6 Título (54)
INDOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN.
PROCEDIMIENTO DE FABRICACION Y UTILIZACION

7 Clasificación Internacional (51) C07D 413/012; A61K 31/404, 31/407;
A61P 35/00.

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	FR FR	6 de diciembre de 2004 7 de febrero de 2005	0412966 60/650,465

9

Comprobante de pago No.: 07-38.333

Fecha: 14 de mayo de 2007

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

☐

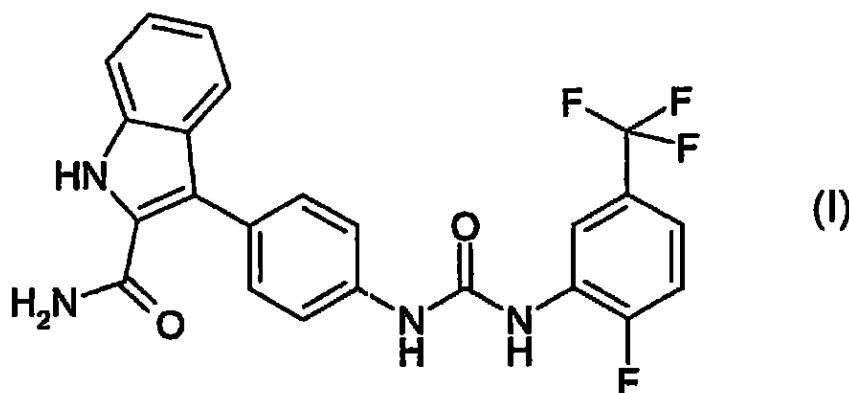
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

MSM

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/061493 A1

Descripción:

Páginas 99 en el idioma original

Páginas 96 en español

Reivindicaciones: Número (s) 31

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.

4. ☒ Extracto de publicación.

**SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

atteste que la présente certification de signature

est effectuée conformément à la loi française

Pour le Ministre et par délégation



AVENTIS PHARMA S.A.

résident (s) à / domiciliado (s) en Antony, France

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

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

REPRESENTATION ET POUVOIR

4576

12457

1825

por el presente nombro 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 N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a
lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de
Comercio, el primero como principal y los demás como
suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en
todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para
recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al
principal en caso de ausencia o impedimento temporal o
definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el
segundo representante suplente haya de reemplazar al primero,
o el tercero al segundo. En tales casos, el representante
principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos,
declararán su intención de no ejercer la representación
mediante declaración autenticada por Notario Público en
Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Consul
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,
ejercen o no jurisdicción, especialmente ante las del orden
administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como
los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los
siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención,
modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas
de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales,
nombres comerciales, enseñas; y denominaciones de origen; su
renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio,
cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos
derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del
consumidor, oposición, cancelación administrativa y judicial,
nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
protección de secretos industriales, y en general los juicios
civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos
relacionados con estos derechos; acciones y procesos que
promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los
asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato,
transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistirse,
cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes
oficiosos.

Je soussigné M^r Hervé POMMERY

Notaire à Paris

Certifie matériellement

la signature de

Madame Magali LE PENNEC

Apposée sur le présent document

CAVELIER ABOGADOS

WPPDERE-6 (MINUTA N° 12.1.1.3.2.f)

Signé le/Dado y firmado hoy 31 octobre 2000

à/en Antony

AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

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

Par ailleurs je (nous) octroi (octroyons) pouvoir aux avocats
ci-avant mentionnés pour obtenir la protection de ma (notre)
propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet
effet, autorisons les dits fondés de pouvoir à me (nous)
représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans
jurisdiction; particulièrement devant celles de l'ordre
administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que
devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les
affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention,
modèles d'utilité, dessins industriels; le dépôt de marques de
fabrique, collectives, defensives, de service, slogans, noms
commerciaux, enseignes, et denominations d'origine; 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, contrefaçon, licences, la tutelle,
protection des secrets industriels, et les procès civils, pénaux,
administratifs ou contentieux-administratifs ayant trait à ces
droits; actions et procès établis par moi (nous) ou contre moi
(nous); et c) afin que pour toutes les questions mentionnées
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.

Aventis Pharma S.A.

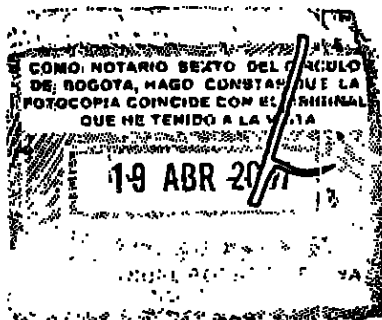
Fondé de Pouvoir

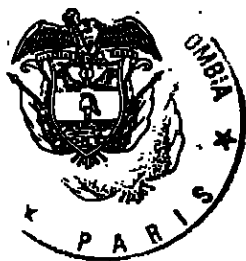
19 ABR 2001

Signature

JUAN MANUEL BOTERO ME MAGALI LE PENNEC

NOTARIO





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

No. 4576

Paris, Noviembre 30 de 2000

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

CERTIFICA:

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

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

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

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


Alejandro Borda Rojas
Cónsul General

RECEIVED
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS
12/11/2000

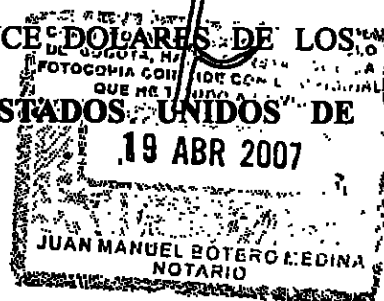
12/11/2000

RECEIVED
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS
12/11/2000

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).



Inducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPAROL
Res. Minjusticia No. 2680/91

264/00

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

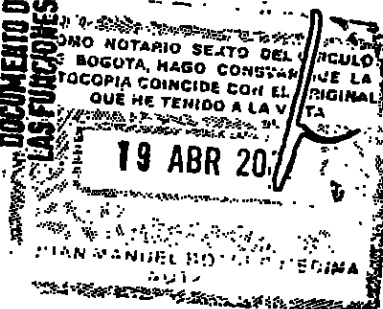
2000 DEC 12 A 18-21

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

608553

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEDA
LAS FUNCIONES INDICADAS



7.

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 264/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DÍA 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.

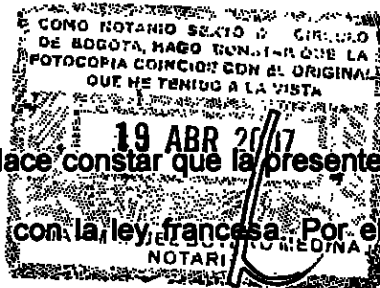
Dado en Antony, el 31 de octubre del 2000. Firma ilegible de Magali LE PENNEC.

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. Hace constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Richard Requena.



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

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

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\$22.00). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

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

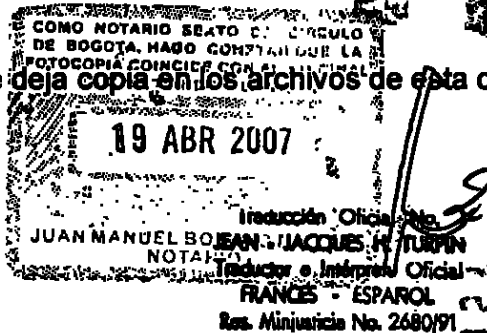
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

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



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

Juan Jacques H. Torpin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) _____

ES(SON) AUTENTICA(S) _____

SANTAFE DE BOGOTA 15 DIC. 2000



NO SE USA
RESPONSABILIDAD DEL NOTARIO

COMO C.C. 18 18/01/01

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCopia COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

19 ABR 2007

JUAN MANUEL RUTER MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

Juan Jacques H. Torpin

495153

COYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DE SIEMPRE LAS FUNCIONES INDICADAS

9

CAVELIER
ABOGADOS

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

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

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

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

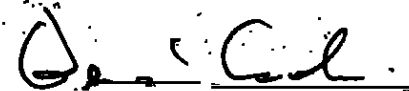
Poderdante: AVENTIS PHARMA S.A.

Poder conferido el: 31-10-2000

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

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

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

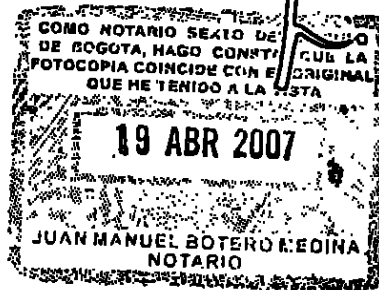
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL

09 NOV. 2000

Santafé de Bogotá D. C.

Ante M^{te} JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) personalmente,

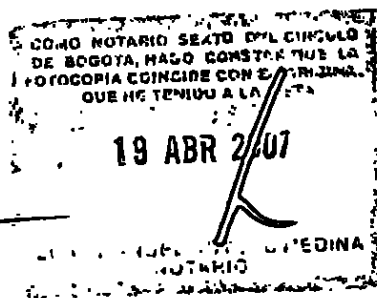
German
Cavelier y Emilio
Ferrero

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. # 2.877.924 Bta
CC # 438.019.4529

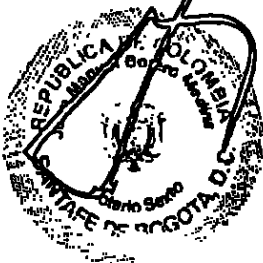
y la(s) Libre(s) Militar(es) TP # 832
TP # 31.929

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.

German



Emilio Ferrero



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1

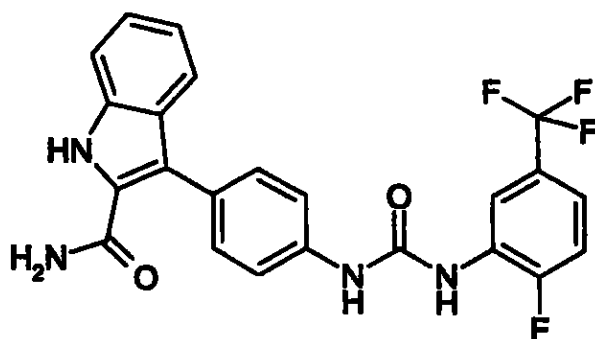
(10) Numéro de publication internationale
WO.2006/061493 A1

(1) (57) Abrégé : La présente invention concerne notamment la préparation d'indoles substitués, des compositions les contenant, leur procédé de préparation, et leur utilisation comme médicament, en particulier en tant qu'agents anticancéreux. Formule (1).

WO 2006/061493 A1

BREVET D'INVENTION**INDOLES SUBSTITUES. COMPOSITIONS LES CONTENANT. PROCEDE
DE FABRICATION ET UTILISATION****AVENTIS PHARMA S.A.****ABREGE**

La présente invention concerne notamment la préparation d'indoles substitués, des compositions les contenant, leur procédé de préparation, et leur utilisation comme médicament, en particulier en tant qu'agents anticancéreux.



INDOLES SUBSTITUES, COMPOSITIONS LES CONTENANT, PROCEDE DE FABRICATION ET UTILISATION

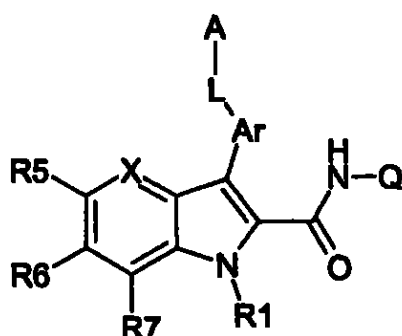
La présente invention concerne notamment de nouveaux composés chimiques, particulièrement de nouveaux indoles substitués, les compositions
5 les contenant, et leur utilisation comme médicaments.

Plus particulièrement, l'invention concerne de nouveaux indoles et 4-aza indoles spécifiques présentant une activité anticancéreuse, via la modulation de l'activité de certaines kinases.

A ce jour, la plupart des composés commerciaux utilisés en chimiothérapie
10 posent des problèmes importants d'effets secondaires et de tolérance pour les patients. Ces effets pourraient être limités si les médicaments utilisés agissaient sélectivement sur les cellules cancéreuses, à l'exclusion des cellules saines. Une des solutions pour limiter les effets indésirables d'une chimiothérapie pourrait donc consister en l'utilisation de médicaments
15 agissant sur des voies métaboliques ou des éléments constitutifs de ces voies, exprimés majoritairement dans les cellules cancéreuses, et qui ne seraient pas ou peu exprimés dans les cellules saines.

Les protéines kinases sont une famille d'enzyme qui catalysent la phosphorylation de groupes hydroxyles de résidus spécifiques de protéines
20 tels que des résidus tyrosine, sérine ou thréonine. De telles phosphorylations peuvent largement modifier la fonction des protéines; ainsi, les protéines kinases jouent un rôle important dans la régulation d'une grande variété de processus cellulaires, incluant notamment le métabolisme, la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire, la migration cellulaire ou la survie
25 cellulaire. Parmi les différentes fonctions cellulaires dans lesquelles l'activité d'une protéine kinase est impliquée, certaines représentent des cibles attractives pour traiter les maladies cancéreuses ainsi que d'autres maladies. Ainsi, un des objets de la présente invention est de proposer des compositions ayant une activité anticancéreuse, en agissant en particulier vis-
30 à-vis de certaines kinases. Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de l'activité est recherchée, KDR et Tie2 sont préférées.

Les produits faisant l'objet de la présente invention répondent à la formule (I) suivante :



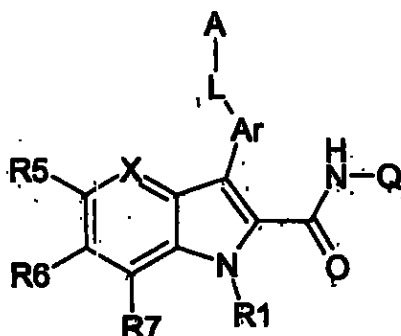
Formule (I)

dans laquelle :

- a) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué ;
- 5 b) R1 est H ou alkyle, éventuellement substitué ;
- c) X est N ou N-oxyde ou CR₁₂ ;
- d) L est sélectionné dans le groupe constitué par : liaison, CO, NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO, SO-NH, NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, CO-CH₂-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH;
- 10 e) R5, R6, R7, et R12 sont chacun indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : H, halogène, CF₃, NO₂, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R2)C(O)R3N(R4)₂, NHC(O)R2N(R3)(R4), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)C(S)R3N(R4)₂, NHC(S)R2N(R3)(R4), N(R2)S(O₂)(R3), OS(O₂)(R3), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2), S(O₂)N(R2)(R3) ; dans lequel chaque R2, R3, R4 est indépendamment
- 15 sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, alkylaryle, hétéroaryle, alkylhétéroaryle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, hétérocyclyle, alkylhétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué; dans lequel, lorsque R2 et R3 sont simultanément présents sur l'un des R5, R6, R7,
- 20 et R12, ils peuvent être liés entre eux pour former un cycle comprenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S;
- 25 f) Q est choisi parmi H, CH₃ et cyclopropyle.

Des produits de formule (I) préférés répondent à la définition suivante :

3

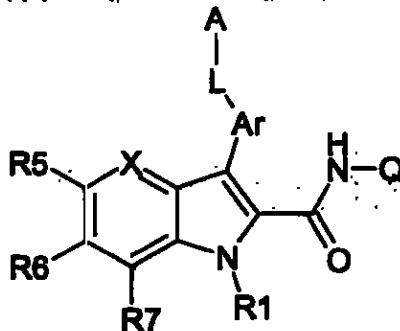


Formule (I)

dans laquelle :

- 5 a) A et Ar sont tels que définis précédemment ;
 b) R1 est tel que défini précédemment;
 c) X est N ou CR12 ;
 d) L est tel que défini précédemment;
 e) R5, R6, R7, et R12 sont chacun indépendamment sélectionnés dans le
 10 groupe constitué par : H, halogène, CF₃, NO₂, R2, CN, O(R2),
 OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3),
 N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3),
 N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)S(O₂)(R3), OS(O₂)(R3), C(O)(R2),
 C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2),
 15 S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2), S(O₂)N(R2)(R3) ; dans lequel
 chaque R2, R3, R4 sont tels que définis précédemment ;
 f) Q est tel que défini précédemment.

Des produits de formule (I) plus préférés répondent à la définition suivante :



Formule (I)

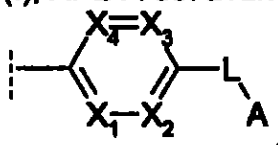
20

dans laquelle :

- a) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué
 par : aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué :

- b) R1 est H ;
 c) X est CH ou N ;
 d) L est choisi parmi NH-SO₂ et NH-CO-NH;
 e) R5, R6, R7, et R12 sont chacun indépendamment sélectionnés dans le
 5 groupe constitué par : H, halogène, CF₃, NO₂, R2, CN, O(R2),
 OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3),
 N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3),
 N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)S(O₂)(R3), OS(O₂)(R3), C(O)(R2),
 C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2),
 10 S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2), S(O₂)N(R2)(R3) ; dans lequel
 chaque R2, R3, R4 est indépendamment sélectionné dans le groupe
 constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, alkylaryl, hétéroaryle,
 alkylhétéroaryl, cycloalkyle, alkylcycloalkyl, hétérocyclyle,
 alkylhétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle
 15 substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué,
 hétérocyclyle substitué ; dans lequel, lorsque R2 et R3 sont
 simultanément présents sur l'un des R5, R6, R7, et R12, ils peuvent
 être liés entre eux pour former un cycle qui peut éventuellement
 contenir un ou plusieurs hétéroatomes..choisis parmi O, N et S ;
 20 f) Q est H.

Les produits selon l'invention ont un substituant Q qui est de préférence H.
 Dans les produits de formule (I), Ar-L-A est avantageusement :



- dans lequel chaque X1, X2, X3 et X4 est indépendamment choisi parmi N et
 25 C-R11, dans lequel R11 est sélectionné dans le groupe constitué par H,
 halogène, NO₂, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2),
 N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3),
 N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)S(O₂)(R3), C(O)(R2),
 C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2),
 30 S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2), S(O₂)N(R2)(R3).
 Des substituants R11 préférés sont sélectionnés dans le groupe constitué
 par H, F, Cl, méthyle, NH₂, OCF₃, et CONH₂.

- Des substituants R5, R6, R7 et R8 préférés sont chacun indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, halogène, méthyle, OCH₃, OCF₃, OH, NH₂, NH(CH₂)₂OH, NH(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)COOH, O(CH₂)₂COOH, O(CH₂)₂NH(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)₂NH(CH₂)₂OH, pyridin-3-yl-carbonylamino-, 2-(N,N-diéthylamino)-éthoxy, 3-(N,N-diéthylamino)-propoxy, 2-(pyrrolidin-1-yl)-éthoxy, 3-(pyrrolidin-1-yl)-propoxy, 2-(pipéridin-1-yl)-éthoxy, 3-(pipéridin-1-yl)-propoxy, 2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-éthoxy, 3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-propoxy, 2-(morpholin-4-yl)-éthoxy, 3-(morpholin-4-yl)-propoxy. R5 et R7 sont avantageusement sélectionnés parmi H et F.
- 10 R6 est de préférence H.
- Des substituants L-A préférés sont choisis parmi NH-CO-NH-A, NH-SO₂-A, et NH-CO-CH₂-A. Une combinaison particulièrement efficace est obtenue lorsque L-A est NHCONH-A.
- Des produits conformes à l'invention ont de préférence un substituant A qui est sélectionné dans le groupe constitué par phényle, pyridyle, pyrimidyle, pyridaziny, pyraziny, thiényle, furyle, pyrrolyle, oxazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle et benzothiazolyle ; éventuellement substitué.
- De manière plus préférée, A est choisi parmi phényle, pyrazolyle et isoxazolyle ; éventuellement substitué.
- Le substituant A est très avantageusement substitué par un premier substituant sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, alkyle halogéné, alkylène, alkynyle, aryle, O-alkyle, O-cycloalkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-alkyle, S-cycloalkyle, S-Aryle, S-hétéroaryle, chacun étant éventuellement substitué par un substituant choisi parmi (C1-C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle. Le substituant A est préférentiellement substitué par un deuxième substituant sélectionné dans le groupe constitué par F, Cl, Br, I, OH, , SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8) CO(R9), (C1-C3)alkyle-OH, (C1-C3)alkyle-N(R8)(R9), (C1-C3)alkyle-(R10), (C1-C3)alkyle-COOH, N(R8)(R9), O-(C2-C4)alkyl-NR8R9 ; dans lequel R8 et R9 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyleOH, (C1-C3)alkyleNH₂, (C1-C3)alkyleCOOM, (C1-C3)alkyleSO₃M ; dans lequel lorsque R8 et R9 sont simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle qui contient de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, S et O ; dans lequel M est H ou un cation de métal alcalin choisi parmi Li, Na et K ; et dans lequel R10 est

H ou un hétérocycle non aromatique éventuellement substitué, comprenant 2 à 7 atomes de carbone et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.

Des substituants A particulièrement préférés sont choisis parmi phényle, pyrazolyle et isoxazolyle; lesdits substituants A étant préférentiellement substitués par halogène (en particulier F), (C1-C4)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné (en particulier CF₃), O-(C1-C4)alkyle, O-cycloAlkyl, S-(C1-C4)alkyle, S-cycloAlkyl, O-(C1-C4)alkyle halogéné, et S-(C1-C4)alkyle halogéné.

Un substituant A préféré est un phényle substitué par 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 substituants sélectionnés dans le groupe constitué par alkyle, alkyle halogéné, alkylène, alkynyle, aryle, O-alkyle, O-cycloalkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-alkyle, S-cycloalkyle, S-Aryle, S-hétéroaryle; chacun étant éventuellement substitué par un substituant choisi parmi (C1-C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle; et F, Cl, Br, I, OH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8) CO(R9), (C1-C3)alkyle-OH, (C1-C3)alkyle-N(R8)(R9), (C1-C3)alkyle-(R10), (C1-C3)alkyle-COOH, N(R8)(R9), O-(C2-C4)alkyl-N(R8)(R9); dans lequel R8 et R9 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyleOH, (C1-C3)alkyleNH₂, (C1-C3)alkyleCOOM, (C1-C3)alkyleSO₃M; dans lequel lorsque R8 et R9 sont simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle comprenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S; dans lequel M est H ou un cation de métal alcalin choisi parmi Li, Na et K; et dans lequel R10 est H ou un hétérocycle non aromatique éventuellement substitué, comprenant 2 à 7 atomes de carbone, et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.

Les produits des exemples 1 à 104 sont avantageusement objet de la présente invention.

Un produit conforme à l'invention pourra se présenter sous forme :

- 1) non chirale, ou
- 2) racémique, ou
- 30 3) enrichie en un stéréoisomère, ou
- 4) enrichie en un énantiomère ;

et pourra être éventuellement salifié.

Un produit conforme à l'invention pourra être utilisé pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique, en particulier un cancer, ou une maladie liée à une dérégulation de l'angiogénèse telle que le psoriasis, l'inflammation chronique, la dégénérescence maculaire liée à l'âge,

l'arthrite rhumatoïde, la rétinopathie diabétique, le sarcome de Kaposi, l'hémoangiome infantile.

La présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques comprenant un produit selon l'invention, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi. La composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.

Parmi les compositions solides on peut citer les poudres, les gélules, les comprimés. Parmi les formes orales on peut aussi inclure les formes solides protégées vis-à-vis du milieu acide de l'estomac. Les supports utilisés pour les formes solides sont constitués notamment de supports minéraux comme les phosphates, les carbonates ou de supports organiques comme le lactose, les celluloses, l'amidon ou les polymères. Les formes liquides sont constituées de solutions de suspensions ou de dispersions. Elles contiennent comme support dispersif soit l'eau, soit un solvant organique (éthanol, NMP ou autres) ou de mélanges d'agents tensioactifs et de solvants ou d'agents complexants et de solvants.

Les formes liquides seront, de préférence, injectables et de ce fait auront une formulation acceptable pour une telle utilisation.

Des voies d'administration par injection acceptables incluent les voies intraveineuse, intra-péritonéale, intramusculaire, et sous cutanée, la voie intraveineuse étant habituellement préférée.

La dose administrée des composés de l'invention sera adaptée par le praticien en fonction de la voie d'administration au patient et de l'état de ce dernier.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en mélange avec d'autres anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer:

- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la streptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine
- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine

- les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoïdes (paclitaxel et docétaxel)
- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- 5 ◦ les inhibiteurs de topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex
- les fluoropyrimidines telles que la 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine
- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine
- 10 ◦ les analogues d'adénosine tels que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
- le méthotrexate et l'acide folinique
- les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinolque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptine
- 15 ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques
- les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leurs prodrogues.

Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par des radiations. Ces traitements peuvent être administrés
20 simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté par le praticien en fonction du malade à traiter.

Les produits de l'invention sont utiles comme agents inhibiteurs de certaines kinases. KDR, Tie2, Aurora1, Aurora2, FAK, PDGFR, FLT1, FGFR, et VEGF-R3 sont des kinases pour lesquelles les produits de l'invention seront
25 particulièrement utiles en tant qu'inhibiteurs. Parmi ces kinases, KDR et Tie2 sont préférées. Parmi les produits de l'invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle X est un atome d'azote, sont préférés en tant qu'inhibiteurs de KDR, Tie2 et FAK.

Les raisons pour lesquelles ces dernières kinases sont choisies sont données
30 ci-après :

KDR

KDR (Kinase Insert Domain Receptor) aussi appelée VEGF-R2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2), est exprimé essentiellement dans les
35 cellules endothéliales. Ce récepteur fixe le facteur de croissance angiogénique VEGF, et sert ainsi de médiateur à un signal transductionnel via l'activation de son domaine kinase intracellulaire. L'inhibition directe de

- l'activité kinase de VEGF-R2 permet de réduire le phénomène d'angiogénèse en présence de VEGF exogène (Vascular Endothelial Growth Factor : facteur de croissance vasculaire endothélial) (Strawn et al., *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Ce processus a été démontré notamment à l'aide de mutants VEGF-R2 (Millaud et al., *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.1615-1620). Le récepteur VEGF-R2 semble n'avoir aucune autre fonction chez l'adulte que celle liée à l'activité angiogénique du VEGF. Par conséquent, un inhibiteur sélectif de l'activité kinase du VEGF-R2 ne devrait démontrer que peu de toxicité.
- En plus de ce rôle central dans le processus dynamique angiogénique, des résultats récents suggèrent que l'expression de VEGF contribue à la survie des cellules tumorales après des chimio- et radio-thérapies, soulignant la synergie potentielle d'inhibiteurs de KDR avec d'autres agents (Lee et al. *Cancer Research*, 2000, vol. 60, p.5565-5570).
- Tie2**
- Tie-2 (TEK) est un membre d'une famille de récepteurs à tyrosine kinase, exprimé essentiellement dans les cellules endothéliales. Tie2 est le premier récepteur à activité tyrosine kinase dont on connaît à la fois l'agoniste (angiopoïétine 1 ou Ang1) qui stimule l'autophosphorylation du récepteur et la signalisation cellulaire [S. Davis et al (1996) *Cell* 87, 1161-1169] et l'antagoniste (angiopoïétine 2 ou Ang2) [P.C. Maisonpierre et al. (1997) *Science* 277, 55-60]. L'angiopoïétine 1 peut synergiser avec le VEGF dans les derniers stades de la néo-angiogénèse [Asahara T. *Circ. Res.*(1998) 233-240]. Les expériences de knock-out et les manipulations transgéniques de l'expression de Tie2 ou de Ang1 conduisent à des animaux qui présentent des défauts de vascularisation [D.J. Dumont et al (1994) *Genes Dev.* 8, 1897-1909 et C. Suri (1996) *Cell* 87, 1171-1180]. La liaison d'Ang1 à son récepteur conduit à l'autophosphorylation du domaine kinase de Tie2 qui est essentielle pour la néovascularisation ainsi que pour le recrutement et l'interaction des vaisseaux avec les péricytes et les cellules musculaires lisses ; ces phénomènes contribuent à la maturation et la stabilité des vaisseaux nouvellement formés [P.C. Maisonpierre et al (1997) *Science* 277, 55-60]. Lin et al (1997) *J. Clin. Invest.* 100, 8: 2072-2078 et Lin P. (1998) *PNAS* 95, 8829-8834, ont montré une inhibition de la croissance et de la vascularisation tumorale, ainsi qu'une diminution des métastases de poumon, lors

d'infections adénovirales ou d'injections du domaine extracellulaire de Tie-2 (Tek) dans des modèles de xénographe de tumeur du sein et de mélanome. Les inhibiteurs de Tie2 peuvent être utilisés dans les situations où une néovascularisation se fait de façon inappropriée (c'est-à-dire dans la

5 rétinopathie diabétique, l'inflammation chronique, le psoriasis, le sarcome de Kaposi, la néovascularisation chronique due à la dégénérescence maculaire, l'arthrite rhumatoïde, l'hémoangiome infantile et les cancers).

FAK

FAK (Focal Adhesion Kinase) est une tyrosine kinase cytoplasmique jouant

10 un rôle important dans la transduction du signal transmis par les intégrines, famille de récepteurs hétérodimériques de l'adhésion cellulaire. FAK et les intégrines sont colocalisés dans des structures périmembranaires appelées plaques d'adhérence. Il a été montré dans de nombreux types cellulaires que l'activation de FAK ainsi que sa phosphorylation sur des résidus tyrosine et

15 en particulier son autophosphorylation sur la tyrosine 397 étaient dépendantes de la liaison des intégrines à leurs ligands extracellulaires et donc induites lors de l'adhésion cellulaire [Kornberg L, *et al.* J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442. (1992)]. L'autophosphorylation sur la tyrosine 397 de

20 FAK représente un site de liaison pour une autre tyrosine kinase, Src, via son domaine SH2 [Schaller *et al.* Mol. Cell. Biol. 14 :1680-1688. 1994; Xing *et al.* Mol. Cell. Biol. 5 :413-421. 1994]. Src peut alors phosphoryler FAK sur la tyrosine 925, recrutant ainsi la protéine adaptatrice Grb2 et induisant dans certaines cellules l'activation de la voie ras et MAP Kinase impliquée dans le

25 contrôle de la prolifération cellulaire [Schlaepfer *et al.* Nature; 372:786-791. 1994; Schlaepfer *et al.* Prog. Biophys. Mol. Biol. 71:435-478. 1999; Schlaepfer and Hunter, J. Biol. Chem. 272:13189-13195. 1997]. L'activation de FAK peut aussi induire la voie de signalisation Jun NH2-terminal kinase (JNK) et résulter dans la progression des cellules vers la phase G1 du cycle cellulaire [Oktay

30 *et al.*, J. Cell. Biol. 145 :1461-1469. 1999]. Phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3-kinase) se lie aussi à FAK sur la tyrosine 397 et cette interaction pourrait être nécessaire à l'activation de PI3-kinase [Chen and Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91: 10148-10152. 1994; Ling *et al.* J. Cell. Biochem. 73 :533-544. 1999]. Le complexe FAK/Src phosphoryle différents substrats comme la paxilline et p130CAS dans les fibroblastes [Vuori *et al.* Mol. Cell. Biol. 16:

35 2606-2613. 1996].

Les résultats de nombreuses études soutiennent l'hypothèse que les inhibiteurs de FAK pourraient être utiles dans le traitement du cancer. Des études ont suggéré que FAK puisse jouer un rôle important dans la prolifération et/ou la survie cellulaire *in vitro*. Par exemple, dans les cellules CHO, certains auteurs ont démontré que la surexpression de p125FAK conduit à une accélération de la transition G1 à S, suggérant que p125FAK favorise la prolifération cellulaire [Zhao J.-H et al. J. Cell Biol. 143:1997-2008. 1998]. D'autres auteurs ont montré que des cellules tumorales traitées avec des oligonucléotides anti-sens de FAK perdent leur adhésion et entrent en apoptose (Xu et al. Cell Growth Differ. 4:413-418. 1996). Il a également été démontré que FAK promeut la migration des cellules *in vitro*. Ainsi, des fibroblastes déficients pour l'expression de FAK (souris « knock-out » pour FAK) présentent une morphologie arrondie, des déficiences de migration cellulaire en réponse à des signaux chimiotactiques et ces défauts sont supprimés par une réexpression de FAK [D.J. Sieg et al., J. Cell Science. 112:2677-91. 1999]. La surexpression du domaine C-terminal de FAK (FRNK) bloque l'étirement des cellules adhérentes et réduit la migration cellulaire *in vitro* [Richardson A. and Parsons J.T. Nature. 380:538-540. 1996]. La surexpression de FAK dans des cellules CHO, COS ou dans des cellules d'astrocytome humain favorise la migration des cellules. L'implication de FAK dans la promotion de la prolifération et de la migration des cellules dans de nombreux types cellulaires *in vitro*, suggère le rôle potentiel de FAK dans les processus néoplasiques. Une étude récente a effectivement démontré l'augmentation de la prolifération des cellules tumorales *in vivo* après induction de l'expression de FAK dans des cellules d'astrocytome humain [Cary L.A. et al. J. Cell Sci. 109:1787-94. 1996; Wang D et al. J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000]. De plus, des études immunohistochimiques de biopsies humaines ont démontré que FAK était surexprimé dans les cancers de la prostate, du sein, de la thyroïde, du colon, du mélanome, du cerveau et du poumon, le niveau d'expression de FAK étant directement corrélé aux tumeurs présentant le phénotype le plus agressif [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].

Définitions

Le terme « halogène » fait référence à un élément choisi parmi F, Cl, Br, et I.

Le terme « alkyle » fait référence à un substituant hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 12 atomes de carbone. Les substituants méthyle, éthyle, propyle, 1-méthyléthyl, butyle, 1-méthylpropyl, 2-méthylpropyle, 1,1-diméthyléthyle, pentyle, 1-méthylbutyle, 2-méthylbutyle, 3-méthylbutyle, 1,1-diméthylpropyle, 1,2-diméthylpropyle, 2,2-diméthylpropyle, 1-éthylpropyle, hexyle, 1-méthylpentyle, 2-méthylpentyle, 1-éthylbutyle, 2-éthylbutyle, 3,3-diméthylbutyle, heptyle, 1-éthylpentyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, et dodécyle sont des exemples de substituant alkyle.

Le terme « alkylène » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant une ou plusieurs insaturations, ayant de 2 à 12 atomes de carbone. Les substituants éthylène, 1-méthyléthylène, prop-1-ène, prop-2-ène, Z-1-méthylprop-1-ène, E-1-méthylprop-1-ène, Z-1,2-diméthylprop-1-ène, E-1,2-diméthylprop-1-ène, but-1,3-diène, 1-méthylidénylprop-2-ène, Z-2-méthylbut-1,3-diène, E-2-méthylbut-1,3-diène, 2-méthyl-1-méthylidénylprop-2-ène, undéc-1-ène et undéc-10-ène sont des exemples de substituant alkylène.

Le terme « alkynyle » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant au moins deux insaturations portées par une paire d'atomes de carbone vicinaux, ayant de 2 à 12 atomes de carbone. Les substituants éthynyle; prop-1-ynyle; prop-2-ynyle; et but-1-ynyle sont des exemples de substituant alkynyle.

Le terme « aryle » fait référence à un substituant aromatique mono- ou polycyclique ayant de 6 à 14 atomes de carbone. Les substituants phényle, napht-1-yle; napht-2-yle; anthracen-9-yl; 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle; et 1,2,3,4-tétrahydronapht-6-yle sont des exemples de substituant aryle.

Le terme « hétéroaryle » fait référence à un substituant hétéroaromatique mono- ou polycyclique ayant de 1 à 13 atomes de carbone et de 1 à 4 hétéroatomes. Les substituants pyrrol-1-yle; pyrrol-2-yle; pyrrol-3-yle; furyle; thienyle; imidazolyle; oxazolyle; thiazolyle; isoxazolyle; isothiazolyle; 1,2,4-triazolyle; oxadiazolyle; thiadiazolyle; tétrazolyle; pyridyle; pyrimidyle; pyrazinyle; 1,3,5-triazinyle; indolyle; benzo[b]furyle; benzo[b]thiényle; indazolyle; benzimidazolyle; azaindolyle; quinoléyle;

Isoquinoléyle ; carbazolyle ; et acridyle sont des exemples de substituant hétéroaryle.

Le terme « hétéroatome » fait référence ici à un atome au moins divalent, différent du carbone. N; O; S; et Se sont des exemples d'hétéroatome.

5 Le terme « cycloalkyle » fait référence à un substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé ayant de 3 à 12 atomes de carbone. Les substituants cyclopropyle; cyclobutyle; cyclopentyle; cyclopentényle; cyclopentadiényle; cyclohexyle; cyclohexényle; cycloheptyle; bicyclo[2.2.1]heptyle; bicyclo[2.2.2]octyle; adamantyle; et
10 perhydronaphtyle sont des exemples de substituant cycloalkyle.

Le terme « hétérocyclyle » fait référence à un substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé ayant de 1 à 13 atomes de carbone et de 1 à 4 hétéroatomes. De préférence, le substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé sera monocyclique et comportera 4
15 ou 5 atomes de carbone et 1 à 3 hétéroatomes.

Le terme « substitué » fait référence à un substituant différent de H, par exemple halogène; alkyle; aryle; hétéroaryle, cycloalkyle; hétérocyclyle; alkylène; alkynyle; OH; O-alkyle; O-alkylène; O-aryle; O-hétéroaryle; NH₂; NH-alkyle; NH-aryle; NH-hétéroaryle; SH; S-alkyle; S-aryle; S(O₂)H; S(O₂)-
20 alkyle; S(O₂)-aryle; SO₃H; SO₃-alkyle; SO₃-aryle; CHO; C(O)-alkyle; C(O)-aryle; C(O)OH; C(O)O-alkyle; C(O)O-aryle; OC(O)-alkyle; OC(O)-aryle; C(O)NH₂; C(O)NH-alkyle; C(O)NH-aryle; NHCHO; NHC(O)-alkyle; NHC(O)-aryle; NH-cycloalkyle; NH-hétérocyclyle.

Les produits selon l'invention peuvent être préparés à partir de méthodes
25 conventionnelles de la chimie organique. Les schémas 1 et 2 ci-dessous sont illustratifs de deux méthodes utilisées pour la préparation des exemples qui suivent. A ce titre, elles ne sauraient constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

30

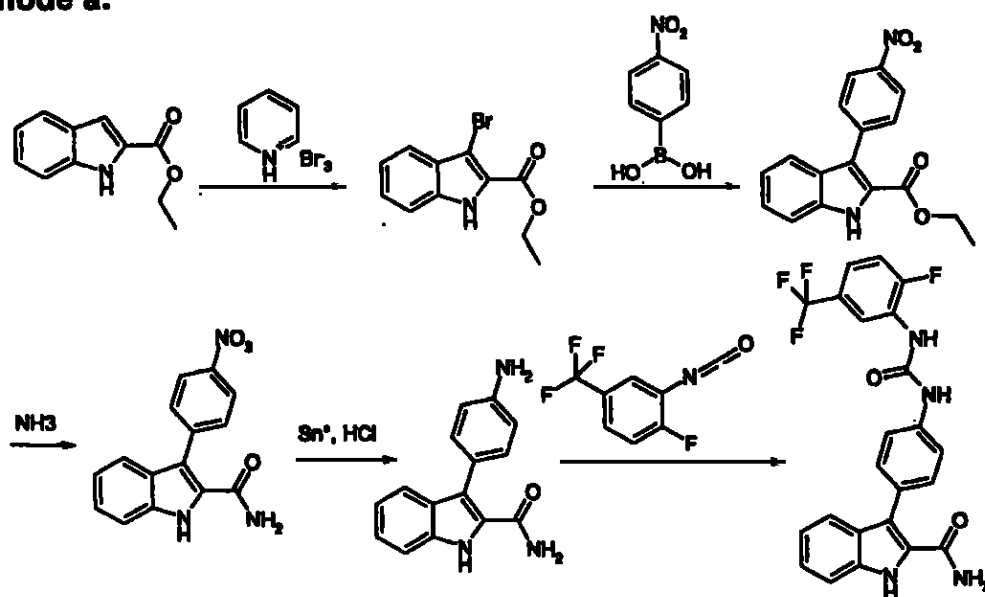
méthode a:

Schéma 1

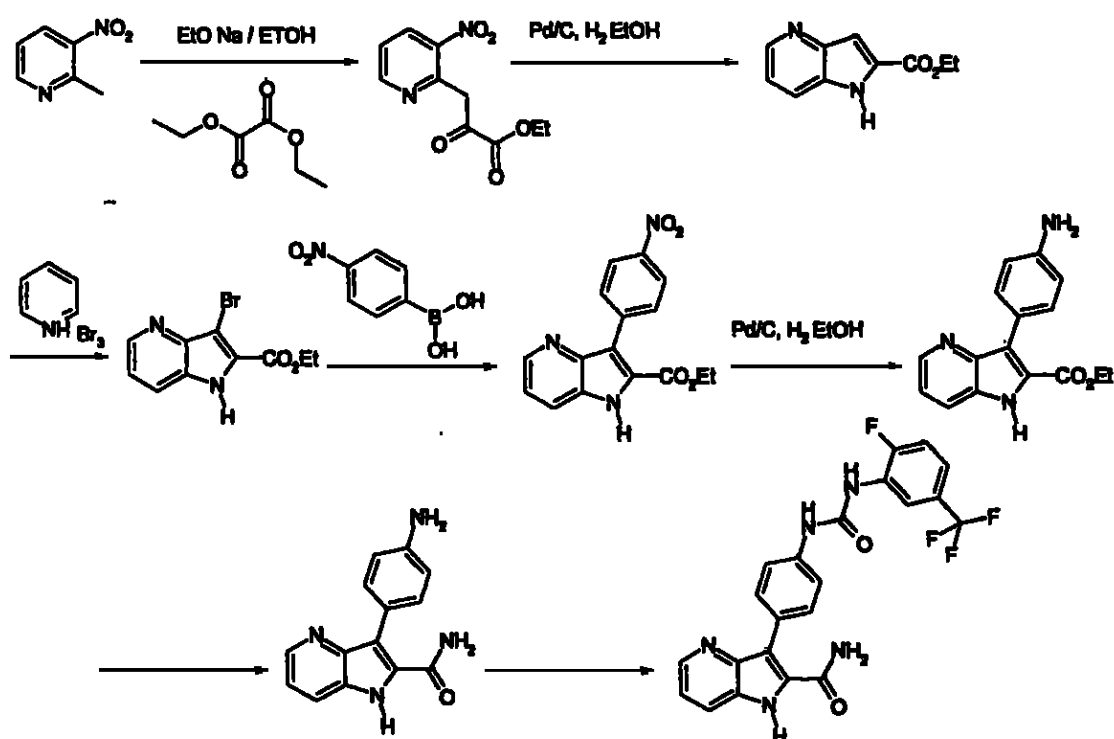
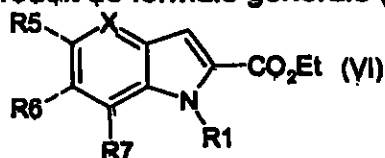
5 méthode b:

Schéma 2

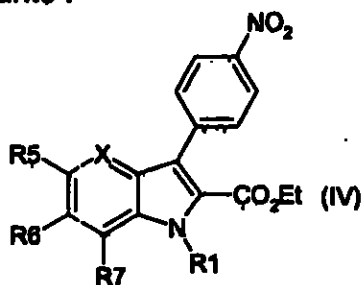
Dans les deux cas, une voie alternative de synthèse consiste à condenser sur le bromo(aza)indole l'acide boronique portant la chaîne urée.

La présente invention a encore pour objet un procédé de préparation des produits de formule générale (I) tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce que un produit de formule générale (VI) suivante :



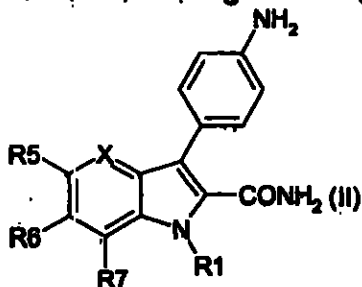
5 subit les étapes suivantes :

- halogénéation en position 3, puis
- couplage de Suzuki en position 3, pour obtenir un produit de formule générale (IV) suivante :



, puis

- 10 - réduction du groupe nitro-phényle en amino-phényle en position 3 et amidation de l'ester en position 2, ou, amidation de l'ester en position 2 et réduction du groupe nitro-phényle en amino-phényle en position 3, pour obtenir le produit de formule générale (II) suivante :



, puis

- 15 - acylation du groupe amino-phényle en position 3.

Les produits intermédiaires de formule générale (II), (IV) et (VI) sont également objet de la présente invention.

- Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en œuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupements protecteurs des fonctions amino, carboxyle et alcool afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction amino, on peut citer le
- 20

- carbamate de *tert*-butyle qui peut être régénéré au moyen d'iodotriméthylsilane, l'acétyle qui peut être régénéré en milieu acide (acide chlorhydrique par exemple). Comme groupes protecteurs de la fonction carboxyle, on peut citer les esters (méthoxyméthylester, benzylester par exemple). Comme groupes protecteurs de la fonction alcool, on peut citer les esters (benzoyl ester par exemple) qui peuvent être régénérés en milieu acide ou par hydrogénation catalytique. D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par T. W. GREENE et coll. dans *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience.
- 5 Les composés de formule (I) sont isolés et peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.
- Les énantiomères, diastéréoisomères des composés de formule (I) font également partie de l'invention.
- 15 Les composés de formule (I) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique, par action d'un tel acide au sein d'un solvant, par exemple organique tel un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.
- Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent être
- 20 éventuellement transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec des bases azotées selon les méthodes connues en sol. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (alcaline ou alcalinoterreuse par exemple), de l'ammoniac, d'une amine ou d'un sel d'amine sur un composé de formule (I), dans un solvant. Le sel formé est séparé par les méthodes
- 25 habituelles.
- Ces sels font également partie de l'invention.
- Lorsqu'un produit selon l'invention présente au moins une fonction basique libre, des sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par réaction entre ledit produit et un acide minéral ou organique. Des sels
- 30 pharmaceutiquement acceptables incluent les chlorures, nitrates, sulfates, hydrogénosulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, monohydrogénophosphates, dihydrogénophosphates, métaphosphates, pyrophosphates, acétates, propionates, acrylates, 4-hydroxybutyrates, caprylates, caproates, décanoates, oxalates, malonates, succinates,
- 35 glutarates, adipates, pimélates, maléates, fumarates, citrates, tartrates, lactates, phénylacétates, mandélates, sébacates, subérates, benzoates,

phtalates, méthanesulfonates, propanesulfonates, xylènesulfonates, salicylates, cinnamates, glutamates, aspartates, glucuronates, galacturonates.

Lorsqu'un produit selon l'invention présente au moins une fonction acide libre, des sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par réaction entre ledit produit et une base minérale ou organique. Des bases pharmaceutiquement acceptables incluent des hydroxydes de cations de métaux alcalins ou alcalino-terreux tels que Li, Na, K, Mg, Ca, des composés aminés basiques tels qu'ammoniac, arginine, histidine, pipéridine, morpholine, pipérazine, triéthylamine.

L'invention est également décrite par les exemples suivants, donnés à titre d'illustration de l'invention.

Les analyses LC/MS ont été réalisées sur un appareil Micromass modèle LCT relié à un appareil HP 1100. L'abondance des produits a été mesurée à l'aide d'un détecteur à barrette de diodes HP G1315A sur une gamme d'onde de 200-600 nm et un détecteur à dispersion de lumière Sedex 65. L'acquisition des spectres de masses Mass spectra a été réalisée sur une gamme de 180 à 800. Les données ont été analysées en utilisant le logiciel Micromass MassLynx. La séparation a été effectuée sur une colonne Hypersil BDS C18, 3 µm (50 x 4.6 mm), en éluant par un gradient linéaire de 5 à 90% d'acétonitrile contenant 0,05% (v/v) d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau contenant 0,05% (v/v) TFA en 3,5 mn à un débit de 1 mL/mn. Le temps total d'analyse, incluant la période de rééquilibration de la colonne, est de 7 mn.

Les spectres MS ont été réalisés en électrospray (ES⁺) sur un appareil Platform II (Micromass). Les principaux ions observés sont décrits.

Les points de fusion ont été mesurés en capillaire, sur un appareil Mettler FP62, gamme 30°C à 300°C, montée de 2°C par minute.

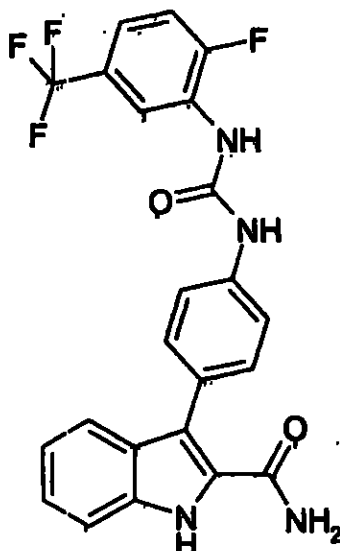
Les temps de rétention des exemples 72 à 74 sont réalisés sur des colonnes de type XBRIDGE C18 3x50 mm, particules de 2,5 µm. Les produits sont élués par un gradient linéaire de 5 à 95% d'acétonitrile dans l'eau contenant 0,1% d'acide formique en 7 mn à un débit de 1,1 mL/mn.

Les temps de rétention des exemples 77 à 102 sont réalisés sur des colonnes de type Waters Xterra C₁₈ 3x50 mm, particules de 3,5 µm. Les produits sont élués par un gradient linéaire de 5 à 90% d'acétonitrile dans l'eau contenant 0,5% de TFA en 7 mn à un débit de 600 µL/mn.

Purification par LC/MS:

Les produits peuvent être purifiés par LC/MS en utilisant un système Waters FractionsLynx composé d'une pompe à gradient Waters modèle 600, d'une pompe de régénération Waters modèle 515, d'une pompe de dilution Waters Reagent Manager, d'un auto-injecteur Waters modèle 2700, de deux vannes Rheodyne modèle LabPro, d'un détecteur à barrette de diodes Waters modèle 996, d'un spectromètre de masse Waters modèle ZMD et d'un collecteur de fractions Gilson modèle 204. Le système était contrôlé par le logiciel Waters FractionLynx. La séparation a été effectuée alternativement sur deux colonnes Waters Symmetry (C_{18} , 5 μ M, 19x50 mm, référence catalogue 186000210), une colonne étant en cours de régénération par un mélange eau/acétonitrile 95/5 (v/v) contenant 0,07% (v/v) d'acide trifluoroacétique, pendant que l'autre colonne était en cours de séparation. L'élution des colonnes a été effectuée en utilisant un gradient linéaire de 5 à 95% d'acétonitrile contenant 0,07% (v/v) d'acide trifluoroacétique dans l'eau contenant 0,07% (v/v) d'acide trifluoroacétique, à un débit de 10 mL/mn. A la sortie de la colonne de séparation, un millièrme de l'effluent est séparé par un LC Packing Accurate, dilué à l'alcool méthylique à un débit de 0,5 mL/mn et envoyé vers les détecteurs, à raison de 75% vers le détecteur à barrette de diodes, et les 25% restants vers le spectromètre de masse. Le reste de l'effluent (999/1000) est envoyé vers le collecteur de fractions où le flux est éliminé tant que la masse du produit attendu n'est pas détectée par le logiciel FractionLynx. Les formules moléculaires des produits attendus sont fournies au logiciel FractionLynx qui déclenche la collecte du produit quand le signal de masse détecté correspond à l'ion $[M+H]^+$ et/ou au $[M+Na]^+$. Dans certains cas, dépendant des résultats de LC/MS analytique, quand un ion intense correspondant à $[M+2H]^{++}$ a été détecté, la valeur correspondant à la moitié de la masse moléculaire calculée ($MW/2$) est aussi fournie au logiciel FractionLynx. Dans ces conditions, la collecte est aussi déclenchée quand le signal de masse de l'ion $[M+2H]^{++}$ et/ou $[M+Na+H]^{++}$ sont détectés. Les produits ont été collectés en tube de verre tarés. Après collecte, les solvants ont été évaporés, dans un évaporateur centrifuge Savant AES 2000 ou Genevac HT8 et les masses de produits ont été déterminées par pesée des tubes après évaporation des solvants.

Exemple 1 : 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide



5 méthode a:

3-Bromo-1H-indole-carboxylate-2 d'éthyle

- A une solution de 37.8 g d'indole-carboxylate-2 d'éthyle dans 900mL de pyridine sont ajoutés lentement à 0°C sous argon, 67 g de tri-bromure de pyridinium dans 300mL de pyridine. La solution est ensuite chauffée à 50°C pendant 30 minutes puis versée sur 4L d'eau glacée. Le solide formé est filtré, lavé à l'eau et essoré. Après séchage sous vide, 48.4g de 3-Bromo-1H-indole-carboxylate-2 d'éthyle sont obtenus dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre MS (ES+) : $m/z = 269$ [MH]⁺

- 15 Point de fusion = 148-150°C (Köfler).

Spectre RMN 1H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ; 4,38 (q, J = 7,0 Hz, 2H) ; 7,20 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,37 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,50 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,54 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 12,2 (m étalé, 1H)

- 20 Spectre IR (KBr) : 3454; 3319; 3297; 1701; 1681; 1517; 1331; 1240 et 644 cm⁻¹

3-(4-Nitro-phényl)-1H-Indole-carboxylate-2 d'éthyle

A une solution de 5g de 3-Bromo-1H-indole-carboxylate-2 d'éthyle et de 7.8g d'acide 4-nitrophényl boronique dans 110mL d'éthanol et 110mL de toluène

- sont ajoutés successivement, sous argon et agitation, 46mL d'une solution 1M de carbonate de sodium, 2.23g de chlorure de lithium puis 1.1g de palladium tétrakis triphénylphosphine. La solution est chauffée au reflux pendant 2 heures et 30 minutes puis concentrée sous pression réduite. Le
- 5 précipité est filtré puis recristallisé dans l'éthanol pour donner 5.1g de 3-(4-Nitro-phényl)-1H-indole-carboxylate-2 d'éthyle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre MS (ES+) : $m/z = 311$ [MH]⁺

Point de fusion = 218-220°C (Köfler).

- 10 Spectre RMN 1H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ; 4,26 (q, J = 7,0 Hz, 2H) ; 7,14 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,37 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,50 à 7,60 (m, 2H) ; 7,81 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,30 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 12,2 (m large, 1H) .

Spectre IR (KBr) : 3405; 1717; 1510; 1343; 1239; 859 et 757 cm⁻¹

- 15 3-(4-Nitro-phényl)-1H-Indole-2-carboxamide

A une solution de 3.3g de 3-(4-Nitro-phényl)-1H-indole-carboxylate-2 d'éthyle dans 50mL d'ammoniac méthanolique 7N est ajoutée une solution de 0.5g de chlorure d'ammonium dans 30mL d'ammoniaque concentré. La solution est ensuite chauffée en tube scellé à 125°C pendant 15 heures. Après

20 refroidissement, le solide formé est filtré, lavé à l'eau puis essoré. Après séchage sous vide, 1.5g de 3-(4-Nitro-phényl)-1H-indole-2-carboxamide sont obtenus dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre MS (ES+) : $m/z = 282$ [MH]⁺

Point de fusion = 258-260°C (Köfler).

- 25 Analyse élémentaire : C% : 63.74; H% : 3.76; N% : 14.90 (théorie : C%: 64.06; H% : 3.94; N% : 14.94)

- Spectre RMN 1H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,13 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,22 à 7,65 (m très étalé partiellement masqué, 2H) ; 7,30 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,51 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,59 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ;
- 30 7,79 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,31 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; de 11,4 à 11,8 (m très étalé, 1H) .

3-(4-Amino-phényl)-1H-Indole-2-carboxamide

- A une suspension de 1.3g de 3-(4-Nitro-phényl)-1H-Indole-2-carboxamide dans 50mL d'acide chloridrique 5N sont ajoutés 2.7g d'étain. Le mélange est
- 35 agité à température ambiante pendant 5 heures puis neutralisé avec une

solution d'hydroxyde de sodium 5N. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 50mL d'acétate d'éthyle et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice, en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (20/80 en volumes), 0,15 g de 3-(4-Aminophényl)-1H-indole-2-carboxamide sont obtenus dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre MS (ES+) : $m/z = 252$ [MH]⁺

Point de fusion = 180-182°C (Köfler).

10 Spectre RMN 1H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 5,24 (s large, 2H) ; 6,12 (m étalé, 1H) ; 6,70 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,01 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,13 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,20 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,33 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,43 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,30 à 7,45 (m étalé partiellement masqué, 1H) ; 11,45 (m large, 1H).

15 Spectre IR (KBr) : 3452; 3370; 1648; 1582; 1545; 1345 et 747 cm⁻¹

3-{4-[3-(2-Fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-Indole-2-carboxamide

A une solution de 0,11g de 3-(4-Amino-phényl)-1H-indole-2-carboxamide dans 18mL de tétrahydrofurane sont ajoutés goutte à goutte à 10°C, 0,089mL de 2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl isocyanate en solution dans 2mL de tétrahydrofurane. Après agitation pendant 1 heure à 20°C, 5 mL de méthanol et 2mL de triéthylamine sont ajoutés et l'agitation est poursuivie pendant 1. heure. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (35/65 en volumes) pour donner 0,13g de 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

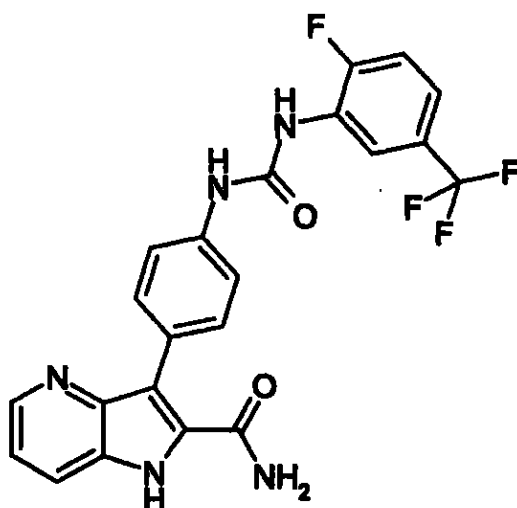
Spectre MS (ES+) : $m/z = 457$ [MH]⁺

Point de fusion = 240-242°C (Köfler).

30 Spectre RMN 1H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 6,48 (m étalé, 1H) ; 7,06 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,23 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,36 à 7,57 (m, 7H) ; 7,60 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,65 (dd, J = 2,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,97 (m étalé, 1H) ; 9,32 (m étalé, 1H) ; 11,6 (m large, 1H) .

35 Spectre IR (KBr) : 3463; 3338; 1651; 1590; 1543; 1443; 1340; 1119; 1070 et 745 cm⁻¹

Exemple 2 : 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide



5 méthode b:

3-(3-Nitro-pyridin-2-yl)-2-oxo-propionate d'éthyle

- A une solution d'éthanolate de sodium préparée par addition de 4 g de sodium à 400mL d'éthanol agité sous argon sont ajoutés 121.7g d'oxalate d'éthyle puis 15.8g de 2-méthyl-3-nitro pyridine en solution dans 100mL d'éthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures et le solide formé est filtré, lavé successivement avec 100mL d'éthanol et 100mL d'éther diisopropylique, puis essoré. Le solide est repris dans 300mL d'éthanol et acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 5N. Le solide obtenu est filtré, lavé avec 50mL d'une solution d'acide chlorhydrique 5N puis avec 100mL d'éthanol et essoré. Après séchage sous vide 18.7g de 3-(3-Nitro-pyridin-2-yl)-2-oxo-propionate d'éthyle sont obtenus dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre MS (ES⁺) : m/z = 239 [MH]⁺

Point de fusion = 38 °C (Köfler).

- 20 Spectre RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ; 4,29 (q, J = 7,0 Hz, 2H) ; 7,12 (s, 1H) ; 7,57 (dd, J = 5,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 8,66 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 8,85 (d large, J = 5,5 Hz, 1H) ; 14,9 (m étalé, 1H) .
Spectre IR (KBr) : 1722; 1644; 1560; 1532; 1346; 1231; 1141; 1024 et 777 cm⁻¹

- 25 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

- 18.4g de 3-(3-nitro-pyridin-2-yl)-2-oxo-propionate d'éthyle et 5.5g de palladium sur charbon à 10% sont ajouté à 500mL d'éthanol et le mélange réactionnel est hydrogéné sous 2 bars pendant 3 heures à 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur une couche mince de gel de silice et le filtrat concentré sous pression réduite pour donner 14.1g de 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 5 Spectre MS (ES+) : $m/z = 191$ [MH]⁺
Point de fusion = 176-178 °C (Köfler).
- 10 Spectre RMN 1H (400MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ; 4,37 (q, J = 7,0 Hz, 2H) ; 7,20 (s large, 1H) ; 7,27 (dd, J = 4,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,84 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 8,45 (dd, J = 1,5 et 4,5 Hz, 1H) ; 12,15 (m étalé, 1H) .

- 3-Bromo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- 15 A une solution de 0.5 g de 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 12mL de pyridine sont ajoutés lentement à 0°C sous argon, 0.9g de tri-bromure de pyridinium dans 5mL de pyridine. La solution est ensuite chauffée à 50°C pendant 15 min puis versée sur 100mL d'eau glacée. Le solide formé est filtré, lavé à l'eau et essoré. Après séchage sous vide, 0.56g de 3-Bromo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont obtenus dont les
- 20 caractéristiques sont les suivantes :
Spectre MS (ES+) : $m/z = 270$ [MH]⁺
Point de fusion = 180°C (Köfler).
Spectre IR (KBr) : 2983; 2841; 2681; 1711; 1513; 1374; 1346; 1261; 1209; 1012; 767 et 651 cm⁻¹

- 25 3-(4-Nitro-phényl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- A une solution de 2g de 3-Bromo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylate d'éthyle et 1.5g d'acide 4-nitrophényl boronique dans 50mL de dioxanne sont ajoutés 3g de carbonate de potassium et 0.8g de palladium tetrakis(triphénylphosphine). Le mélange est chauffé au reflux pendant 20
- 30 heures, puis filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes) pour donner 0.52g de 3-(4-Nitro-phényl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 35 Spectre MS (ES+) : $m/z = 312$ [MH]⁺

Point de fusion = 234-236°C (Köfler).

Spectre RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ;
4,32 (q, J = 7,0 Hz, 2H) ; 7,38 (dd, J = 4,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,94 (dd, J = 1,5 et
8,5 Hz, 1H) ; 7,99 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,30 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) ;
5 8,52 (dd, J = 1,5 et 4,5 Hz, 1H) ; 12,4 (s large, 1H) .

Spectre IR (KBr) : 3371; 1724; 1598; 1508; 1345; 1252; 1158; 857 et
771 cm⁻¹

3-(4-Nitro-phényl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide

Une solution de 0.4g de 3-(4-Nitro-phényl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-
10 carboxylate d'éthyle dans 10mL de méthanol ammoniacal 7N est chauffée à
100°C pendant 16heures dans une cuve fermée. Le solvant est ensuite
concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur
colonne de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle pour donner 0.16g de 3-
(4-Nitro-phényl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide dont les
15 caractéristiques sont les suivantes :

Spectre MS (ES+) : m/z = 283 [MH]⁺

Point de fusion >260°C (Köfler).

Spectre RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,33 (dd large, J = 4,5 et
8,5 Hz, 1H) ; 7,82 (m étalé, 2H) ; 7,91 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 8,16 (d large,
20 J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,33 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,52 (d large, J = 4,5 Hz, 1H)
; 12,25 (m étalé, 1H) .

3-(4-Amino-phényl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide

A une solution de 0.15g de 3-(4-Nitro-phényl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-
carboxamide dans 10mL de méthanol sont ajoutés 0.113g de Pd/C (10%).
25 Après 3.5 heures d'agitation à 22°C sous 2 bars d'hydrogène, le milieu
réactionnel est filtré sur gel de silice puis concentré sous pression réduite
pour donner 0.1g de 3-(4-Amino-phényl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-
carboxamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre MS (ES+) : m/z = 253 [MH]⁺

30 Point de fusion 236-238°C (Köfler).

Spectre RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 5,20 (s large, 2H) ;
6,46 (m étalé, 1H) ; 6,68 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,20 (dd, J = 4,5 et
8,5 Hz, 1H) ; 7,28 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,62 (m étalé, 1H) ; 7,78
(d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 8,35 (d large, J = 4,5 Hz, 1H) ; 11,65 (m
35 étalé, 1H) .

3-[4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide

A une solution de 80mg de 3-(4-Amino-phényl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide dans 18ml de tétrahydrofurane sont ajoutés 73mg de 2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl isocyanate. Après agitation pendant 1 heure, le mélange est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (20/80 en volumes) pour donner 110mg de 3-[4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

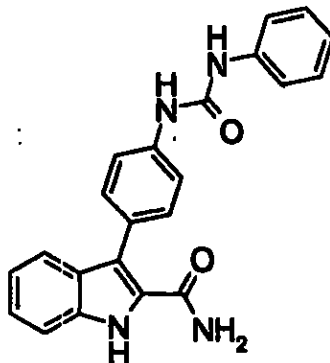
Spectre MS (ES⁺) : m/z = 458 [MH]⁺

Point de fusion = 206-208°C (Köfler).

Spectre RMN 1H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 6,91 (m étalé, 1H) ; 7,24 (dd, J = 4,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,39 (m large, 1H) ; 7,51 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,56 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,64 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; de 7,60 à 7,71 (m étalé partiellement masqué, 1H) ; 7,82 (dd, J = 1,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 8,40 (dd, J = 1,5 et 4,5 Hz, 1H) ; 8,65 (dd large, J = 2,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,96 (m étalé, 1H) ; 9,31 (s large, 1H) ; de 11,7 à 11,9 (m très étalé, 1H) .

Spectre IR (KBr) : 3456; 3382; 1717; 1659; 1600; 1543; 1442; 1340; 1312; 1193; 1167; 1118; 1069 et 774 cm⁻¹

Exemple 3 : 3-[4-(3-Phényl-uréido)-phényl]-1H-Indole-2-carboxamide



Le 3-[4-(3-Phényl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide a été préparé selon la méthode a précédemment décrite à partir du phényl isocyanate. Ses caractéristiques sont les suivantes :

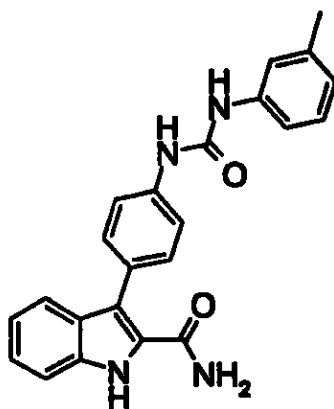
Spectre MS (ES⁺) : m/z= 371 [MH]⁺

Point de fusion : 232-234°C

Spectre RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,43 (m étalé, 1H) ; 6,98 (t large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,05 (t large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,23 (t large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,29 (t large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; de 7,39 à 7,52 (m, 7H) ; 7,59 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,72 (s large, 1H) ; 8,80 (s large, 1H) ; 11,6 (s large, 1H).

- 5 Spectre IR (KBr) : 3460; 3384; 3325; 1654; 1596; 1540; 1499; 1312; 1231 et 747 cm^{-1}

Exemple 4: 3-[4-(3-m-Tolyl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide



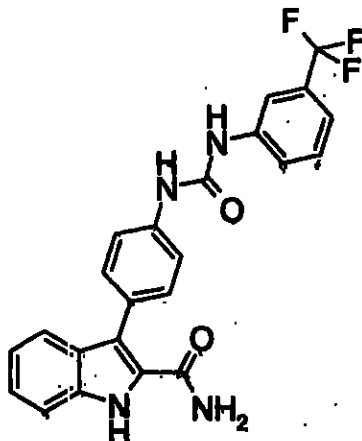
- 10 La 3-[4-(3-m-Tolyl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide a été préparée selon la méthode a précédemment décrite à partir du 3-méthyl-phényl isocyanate. Ses caractéristiques sont les suivantes :

Spectre MS (ES^+) : $m/z = 385$ [MH^+]

Point de fusion : 140-142°C

- 15 Spectre RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 2,30 (s, 3H) ; 6,42 (m étalé, 1H) ; 6,80 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,05 (t large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; de 7,13 à 7,30 (m, 3H) ; 7,32 (s large, 1H) ; de 7,38 à 7,53 (m, 5H) ; 7,59 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,69 (s large, 1H) ; 8,83 (s large, 1H) ; 11,6 (s large, 1H) .

Spectre IR (KBr) : 3461; 3377; 1655; 1592; 1542; 1218 et 746 cm^{-1}

Exemple 5 : 3-[4-(3-Trifluorométhyl-phényl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide

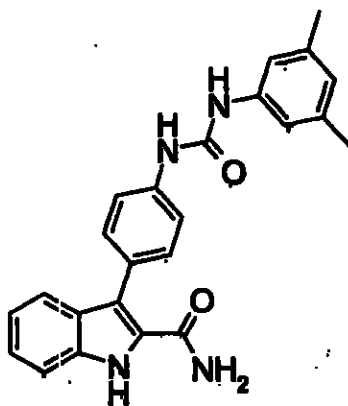
La 3-[4-(3-Trifluorométhyl-phényl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide a
5 été préparée selon la méthode a précédemment décrite à partir du 3-trifluorométhyl-phényl isocyanate. Ses caractéristiques sont les suivantes :

Spectre MS (ES⁺) : m/z = 439 [MH⁺]

Point de fusion : 156-158°C

Spectre RMN 1H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm) : 6,45 (m étalé, 1H) ; 7,05 (t
10 large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,23 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,32 (d large, J = 8,5
Hz, 1H) ; 7,43 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; de 7,38 7,64 (m, 5H) ; 7,61 (d large,
J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,04 (s large, 1H) ; 8,97 (s large, 1H) ; 9,15 (s large, 1H) ;
11,6 (s large, 1H) .

Spectre IR (KBr) : 3462; 3378; 1654; 1590; 1542; 1448; 1337; 1312; 1230;
15 1125; 1070; 746 et 698 cm⁻¹

Exemple 6 : 3-[4-(3,5-Diméthyl-phényl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide

La 3-[4-(3,5-Diméthyl-phényl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide a été préparée selon la méthode a précédemment décrite à partir du 3,5-diméthyl-phényl isocyanate. Ses caractéristiques sont les suivantes :

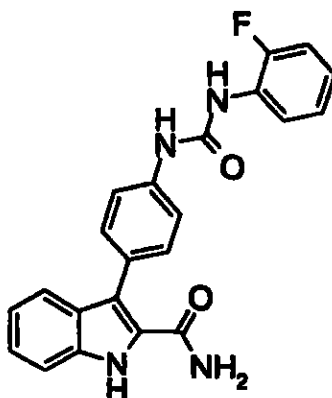
Spectre MS (ES⁺) : m/z= 399 [MH⁺]

5 Point de fusion : 168-170°C

Spectre RMN 1H (400MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 2,24 (s, 6H) ; 6,43 (m étalé, 1H) ; 6,62 (s large, 1H) ; 7,05 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,10 (s large, 2H) ; 7,23 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,39 à 7,53 (m, 5H) ; 7,58 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,60 (s large, 1H) ; 8,82 (s large, 1H) ; 11,6 (s large, 1H) .

10 Spectre IR (KBr) : 3459; 3375; 1654; 1586; 1541; 1310; 1215; 851 et 745 cm⁻¹

Exemple 7 : 3-[4-(2-Fluoro-phényl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide



15 La 3-[4-(2-Fluoro-phényl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide a été préparée selon la méthode a précédemment décrite à partir du 2-fluoro-phényl isocyanate. Ses caractéristiques sont les suivantes : -

Spectre MS (ES⁺) : m/z= 389 [MH⁺]

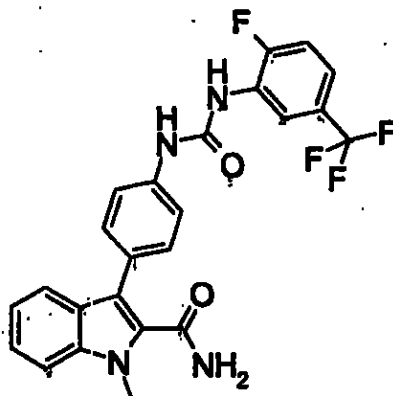
Point de fusion : 146-148°C

20 Spectre RMN 1H (400MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 6,46 (m étalé, 1H) ; de 6,98 à 7,08 (m, 2H) ; 7,15 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,20 à 7,28 (m, 2H) ; 7,43 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; de 7,40 à 7,52 (m masqué, 1H) ; 7,46 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,49 (m étalé, 1H) ; 7,59 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,18 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,64 (s large, 1H) ; 9,24 (s large, 1H) ; 11,6 (s large, 1H) .

25

Spectre IR (KBr) : 3457; 3374; 1651; 1596; 1540; 1455; 1313 et 747 cm⁻¹

Exemple 8 : 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1-méthyl-1H-indole-2-carboxamide



La 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1-méthyl-1H-indole-2-carboxamide a été préparée selon la méthode a précédemment décrite à partir du 3-(4-Nitro-phényl)-1H-indole-2-carboxamide (exemple 1):

1-Méthyl-3-(4-nitro-phényl)-1H-indole-2-carboxamide

A une solution de 0.3g de 3-(4-Nitro-phényl)-1H-indole-2-carboxamide dans 8mL de diméthylformamide anhydre sous argon, sont ajoutés 0.047g d'hydruure de sodium puis 73µL d'iodure de méthane. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à température ambiante et 45mL d'eau sont ajoutés. Le solide formé est filtré, lavé avec 3 fois 15mL d'eau et essoré. Après séchage sous vide, 0.22g de 1-Méthyl-3-(4-nitro-phényl)-1H-indole-2-carboxamide sont obtenus dont les caractéristiques sont les suivantes

Spectre MS (ES+) : m/z= 389 [MH+]

Point de fusion : 146-148°C

1-Méthyl-3-(4-amino-phényl)-1H-indole-2-carboxamide

0.2g de 1-Méthyl-3-(4-nitro-phényl)-1H-indole-2-carboxamide et 0.14g de palladium sur charbon à 10% sont ajouté à 8mL de méthanol et le mélange réactionnel est hydrogéné sous 5 bars pendant 4 heures et 30 minutes à 25°C. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur une couche mince de gel de silice et le filtrat concentré sous pression réduite pour donner 0.91g de 1-Méthyl-3-(4-amino-phényl)-1H-indole-2-carboxamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre MS (ES+) : m/z= [MH+]

Point de fusion : 96-98 °C

Spectre RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 3,82 (s, 3H) ; 5,11 (s large, 2H) ; 6,65 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,08 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,15 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,21 (m étalé, 1H) ; 7,25 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,50 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,53 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,61 (m étalé, 1H) .

3-{4-[3-(2-Fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1-méthyl-1H-Indole-2-carboxamide

A une solution de 0.086g de 1-Méthyl-3-(4-amino-phényl)-1H-Indole-2-carboxamide dans 18mL de tétrahydrofuranne, sont ajoutés 0.075g de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate et l'agitation est poursuivie pendant 1 heure. 5mL de méthanol sont ajoutés, le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (20/80 en volumes) pour donner 90mg de 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1-méthyl-1H-Indole-2-carboxamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

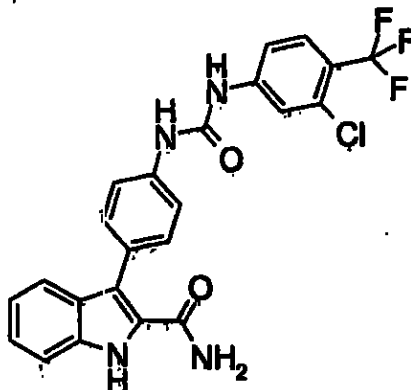
Spectre MS (ES+) : m/z= 471 [MH+]

Point de fusion : >260 °C

Spectre RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 3,83 (s, 3H) ; 7,13 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,29 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,45 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; de 7,49 à 7,58 (m, 5H) ; 7,62 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,71 (m étalé, 1H) ; 8,65 (dd, J = 2,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,95 (m étalé, 1H) ; 9,28 (m étalé, 1H) .

Spectre IR (KBr) : 3477; 3351; 3308; 3281; 3181; 1712; 1650; 1600; 1537; 1442; 1310; 1116; 821 et 743 cm⁻¹

Exemple 9 : 3-{4-[3-(3-Chloro-4-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide



La 3-{4-[3-(3-Chloro-4-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide a été préparée selon la méthode a précédemment décrite à partir du 3-chloro-4-trifluorométhyl-phényl isocyanate. Ses caractéristiques sont les suivantes :

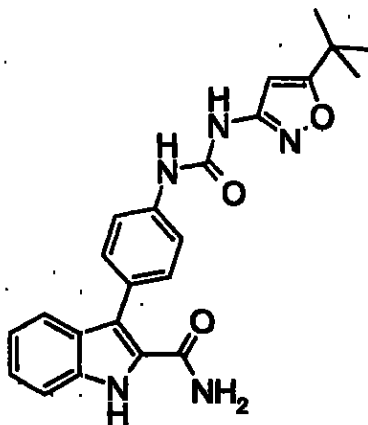
Spectre MS (ES⁺) : m/z= 473 [MH⁺]

Point de fusion : 168-170°C

10 Spectre RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 6,49 (m étalé, 1H) ; 7,05 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,23 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,40 à 7,54 (m, 6H) ; 7,60 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H) ; 9,08 (m étalé, 1H) ; 9,38 (m étalé, 1H) ; 11,6 (m étalé, 1H) .

Spectre IR (KBr) : 3463; 3343; 1650; 1590; 1536; 1312; 1100 et 745 cm⁻¹

15 **Exemple 10 : 3-{4-[3-(5-tert-Butyl-isoxazol-3-yl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide**



La 3-{4-[3-(5-tert-Butyl-isoxazol-3-yl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide a été préparée selon la méthode a précédemment décrite à

partir du 5-tert-butyl-isoxazole-3-isocyanate. Ses caractéristiques sont les suivantes :

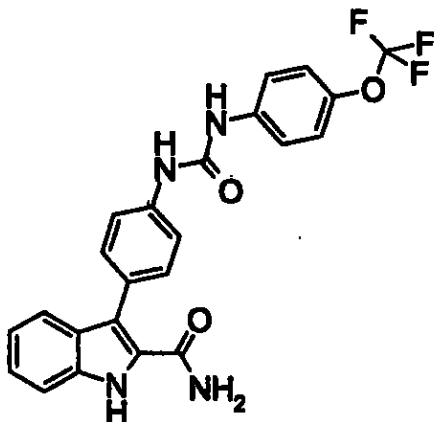
Spectre MS (ES⁺) : m/z= 418 [MH⁺]

Point de fusion : 176-178°C

- 5 Spectre RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1,31 (s, 9H) ; 6,47 (m étalé, 1H) ; 6,52 (s, 1H) ; 7,05 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,23 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,39 à 7,52 (m, 5H) ; 7,58 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,94 (s large, 1H) ; 9,52 (s large 1H) ; 11,6 (s large, 1H) .

- 10 Spectre IR (KBr) : 3461; 3275; 2968; 1695; 1653; 1607; 1539; 1280 et 745 cm⁻¹

Exemple 11 : 3-{4-[3-(4-Trifluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-Indole-2-carboxamide



- La 3-{4-[3-(4-Trifluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-Indole-2-carboxamide a été préparée selon la méthode a précédemment décrite à partir du 4-trifluorométhoxy-phényl isocyanate. Ses caractéristiques sont les suivantes :

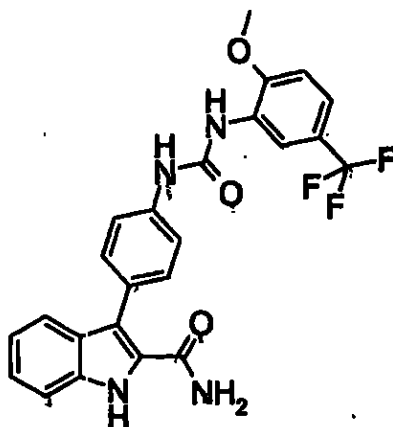
Spectre MS (ES⁺) : m/z= 455 [MH⁺]

Point de fusion : 162-164°C

- 20 Analyse élémentaire : C% : 60.92; H% : 3.66; N% : 11.85 (théorie : C%: 60.79; H% : 3.77; N% : 12.33)

- 25 Spectre RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 6,44 (m étalé, 1H) ; 7,05 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,23 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,30 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; de 7,38 à 7,52 (m, 5H) ; 7,58 (m, 4H) ; 8,86 (s large, 1H) ; 8,94 (s large, 1H) ; 11,6 (s large, 1H) .

Exemple 12 : 3-[4-[3-(2-Méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide



La 3-[4-[3-(2-Méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole

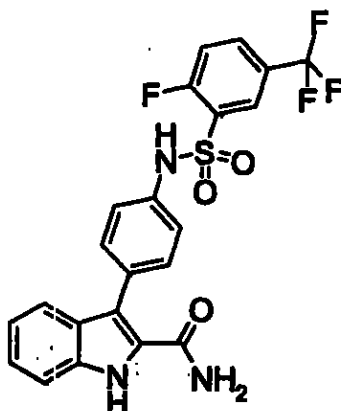
- 5 -2-carboxamide a été préparée selon la méthode a précédemment décrite à partir du 2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate. Ses caractéristiques sont les suivantes :

Spectre MS (ES+) : $m/z = 469$ [MH+]

Point de fusion : 178-180°C

- 10 Spectre RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 3,99 (s, 3H) ; 6,46 (m étalé, 1H) ; 7,05 (t large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; de 7,19 à 7,27 (m, 2H) ; 7,33 (dd, $J = 2,0$ et 8,5 Hz, 1H) ; de 7,40 à 7,54 (m, 5H) ; 7,60 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,56 (s large, 1H) ; 8,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 9,55 (s large, 1H) ; 11,6 (m étalé, 1H) .
- 15 Spectre IR (KBr) : 3463; 3342; 1655; 1593; 1540; 1447; 1269; 1134 et 746 cm^{-1}

Exemple 13 : 3-[4-(2-Fluoro-5-Trifluorométhyl-benzenesulfonylamino)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide



A une solution de 100mg de 3-(4-Amino-phényl)-1H-indole-2-carboxamide (exemple 1) dans 12mL de pyridine à 0°C sont ajoutés goutte à goutte 162 mg de chlorure de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phénylsulfonyl dans 6 mL de pyridine. Le mélange est agité à température ambiante pendant 6 heures puis
5 versé sur 50mL d'eau glacée, le précipité formé est filtré. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice, en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (20/80 en volumes), 50m g de -[4-(2-Fluoro-5-Trifluorométhyl-benzenesulfonylamino)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide sont obtenus dont les caractéristiques sont les suivantes :

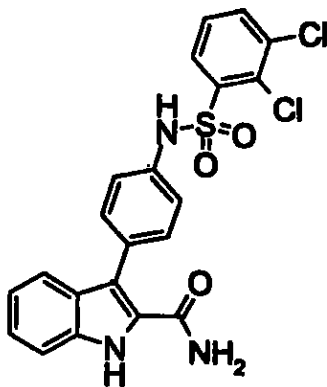
10 Spectre MS (ES+) : m/z= 478 [MH+]

Point de fusion : 176-178°C

Analyse élémentaire : C% : 55.11; H% : 3.47; N% : 8.34 (théorie : C%: 55.35; H% : 3.17; N% : 8.80)

15 Spectre RMN 1H (300MHz, DMSO-d6, δ en ppm): 6,50 (m étalé, 1H) ; 7,02 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,18 à 7,25 (m, 3H) ; 7,31 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,35 à 7,50 (m, 4H) ; 7,72 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 8,07 à 8,18 (m, 2H) ; 10,9 (s large, 1H) ; 11,6 (s large, 1H) .

Exemple 14 : 3-[4-(2,3-Dichloro-benzenesulfonylamino)-phényl]-1H-Indole-2- carboxamide



20

La 3-[4-(2,3-Dichloro-benzenesulfonylamino)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide a été préparée selon l'exemple 13, à partir du chlorure de 3,4-dichloro-phénylsulfonyl. Ses caractéristiques sont les suivantes :

Spectre MS (ES+) : m/z= 460 [MH+]

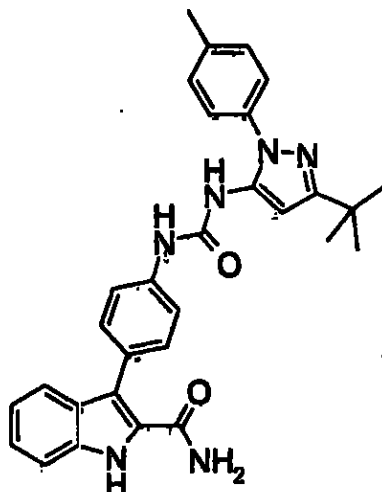
25 Point de fusion : > 260°C

Spectre RMN 1H (300MHz, DMSO-d6, δ en ppm): 6,54 (m étalé, 1H) ; 7,02 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,17 à 7,25 (m, 3H) ; de 7,31 à 7,50 (m, 5H) ; 7,58

(t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,95 (dd, $J = 2,5$ et 8,0 Hz, 1H) ; 8,10 (dd, $J = 2,5$ et 8,0 Hz, 1H) ; 10,9 (m étalé, 1H) ; 11,6 (s large, 1H) .

Spectre IR (KBr) : 3476; 3422; 3389; 3358; 1670; 1651; 1583; 1540; 1404; 1343; 1166; 935; 748 et 596 cm^{-1}

5 **Exemple 15 : 3-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-uréid]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide**



A une solution de 100mg de 3-(4-Amino-phényl)-1H-indole-2-carboxamide (exemple 1) dans 18mL de tétrahydrofurane sont ajoutés 43 mg de triphosgène puis 110 μ L de triéthylamine à 0°C. Le mélange est agité pendant une heure à température ambiante puis 110mg de 5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-ylamine sont ajoutés. Le mélange est agité une heure, concentré sous pression réduite et le résidu trituré avec 2mL d'acétate d'éthyle pour donner un solide blanc. Après filtration et séchage, 150mg de 3-{4-[3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide sont obtenus dont les caractéristiques sont les suivantes :

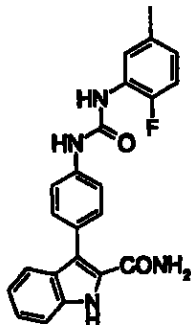
Spectre MS (ES+) : $m/z = 507$ [MH+]

Point de fusion : $> 260^\circ\text{C}$

Spectre RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 1,29 (s, 9H) ; 2,39 (s, 3H) ; 6,38 (s, 1H) ; 6,41 (m étalé, 1H) ; 7,05 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,22 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,35 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; de 7,37 à 7,48 (m, 7H) ; 7,54 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,37 (s large, 1H) ; 9,13 (s large, 1H) ; 11,65 (s large, 1H) .

Spectre IR (KBr) : 3457; 3374; 1651; 1596; 1540; 1455; 1313; 1246; 1181; 854 et 747 cm^{-1}

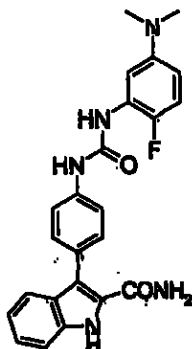
Exemple 16 : 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-méthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-Indole-2-carboxamide



A 0,2 g (0,796 mmol) de 3-(4-amino-phényl)-1H-indole-2-carboxamide en
 5 solution dans 10 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température
 voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,115 cm³ (0,876 mmol) de 2-
 fluoro-5-méthyl-phényl isocyanate. Après 18 heures d'agitation à une
 température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec
 sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 400 mg d'un résidu qui est
 10 purifié par chromatographie-flash [éluant : acétate d'éthyle / cyclohexane (7 /
 3 en volumes)]. Après concentration sous pression réduite des fractions
 contenant le produit attendu, on obtient 250 mg d'un résidu jaune qui est
 agité dans 10 cm³ de dichlorométhane puis filtré et séché sous pression
 réduite (2,7 kPa) pour donner 180 mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-méthyl-phényl)-
 15 uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, sous forme d'un solide beige
 fondant à 220°C ;

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, – δ en ppm) : 2,28 (s : 3H) ; 6,46 (s
 étalé : 1H) ; 6,81 (m : 1H) ; 7,06 (t large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,11 (t large, J = 10
 Hz : 1H) ; 7,23 (t large, J = 8 Hz : 1H) ; de 7,36 à 7,53 (m : 5H) ; 7,59 (d, J = 9
 20 Hz : 2H) ; 8,02 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 8,55 (s large : 1H) ; 9,21 (s : 1H) ;
 11,61 (s : 1H). ; SM-ES⁺ : m/z = 403(+)=(M+H)(+) ;
 SM-ES⁻ : m/z = 401(-)=(M-H)(-).

Exemple 17 : 3-{4-[3-(5-Diméthylamino-2-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide



- A 0,2 g (0,796 mmol) de 3-(4-amino-phényl)-1H-indole-2-carboxamide, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 18 cm³ (2,52 mmol) d'une solution de 5-diméthylamino-2-fluoro-phényl isocyanate dans le tétrahydrofurane à 0,14 N puis 0,1 cm³ (0,796 mmol) de triéthylamine. Après 18 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,7 g d'une huile marron qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : acétate d'éthyle / cyclohexane (7 / 3 en volumes)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 220 mg d'un résidu jaune qui est agité dans 10 cm³ de diéthyléther puis filtré et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 200 mg de 3-{4-[3-(5-diméthylamino-2-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, sous forme d'un solide beige fondant entre 180°C et 220°C ;
- 15 R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, – δ en ppm) : 2,86 (s : 6H) ; 6,32 (dt, J = 3 et 9 Hz : 1H) ; 6,43 (s très étalé : 1H) ; de 7,00 à 7,08 (m : 2H) ; 7,23 (t, J = 7 Hz : 1H) ; de 7,38 à 7,54 (m : 5H) ; 7,59 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,68 (dd, J = 3 et 7 Hz : 1H) ; 8,45 (s large : 1H) ; 9,19 (s : 1H) ; 11,6 (s : 1H). ;
SM-ES⁺ : m/z = 432(+)=(M+H)(+).
- 20 La solution de 5-diméthylamino-2-fluoro-phényl isocyanate dans le tétrahydrofurane à 0,14 N peut être préparée de la manière suivante :
A 2,82 g (9,5 mmol) de triphosgène en solution dans 150 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 5°C, sous atmosphère d'argon, 1,09 g (7,1 mmol) de 4-fluoro-N1,N1-diméthyl-benzène-1,3-diamine puis 4,6 cm³ de pyridine. Après 18 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est trituré dans 40 cm³ de tétrahydrofurane. Après filtration, on obtient une solution de 5-diméthylamino-2-fluoro-phényl isocyanate dans le tétrahydrofurane
- 25

approximativement à 0,14. N qui est engagé directement dans l'étape suivante.

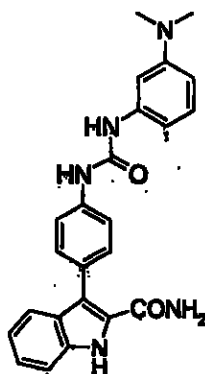
La 4-fluoro-N1,N1-diméthyl-benzène-1,3-diamine peut être préparée de la manière suivante :

- 5 A une suspension de 0,6 g (5,63 mmol) de palladium sur charbon à 10% dans 100 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C, 3,23 g (17,54 mmol) de (4-fluoro-3-nitro-phényl)-diméthyl-amine. Après 30 minutes d'hydrogénation en autoclave sous 5 bars d'hydrogène, à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur
10 est rincé avec 3 fois 10 cm³ de méthanol puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,7 g de 4-fluoro-N1,N1-diméthyl-benzène-1,3-diamine, sous forme d'une huile marron;
SM-El: m/z = 154(+)=(M)(+).

- 15 La (4-fluoro-3-nitro-phényl)-diméthyl-amine peut être préparée de la manière suivante :

- A 5 g (32 mmol) de 4-fluoro-3-nitroaniline en solution dans 50 cm³ de diméthylformamide, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 13,27 g (96 mmol) de carbonate de potassium puis, à une température voisine de 5°C, 4,6 cm³ (73,6 mmol) de iodométhane. Après
20 63 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est versé dans 100 cm³ d'eau puis extrait avec 3 fois 100 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 3 fois 100 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 5,5 g d'un
25 résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : acétate d'éthyle / cyclohexane (2 / 8 en volumes)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 2,78 g de (4-fluoro-3-nitro-phényl)-diméthyl-amine, sous forme d'un solide rouge orange;
SM-ES⁺ : m/z = 185(+)=(M+H)(+).

- 30 Exemple 18 : 3-{4-[3-(3-Diméthylamino-phényl)-uréido]-phényl}-1H-Ind le-2-carboxamide



A 0,1 g (0,4 mmol) de 3-(4-amino-phényl)-1H-indole-2-carboxamide, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 8,5 cm³ (0,8 mmol) d'une solution de 3-diméthylamino-phényl isocyanate dans le tétrahydrofurane à 0,14 N puis 0,055 cm³ (0,4 mmol) de triéthylamine. Après 18 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,1 cm³ d'eau puis le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,7 g d'un résidu qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant: dichlorométhane / méthanol (95 / 5 en volumes)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 81 mg de 3-[4-[3-(3-diméthylamino-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide, sous forme d'un solide blanc fondant entre 160°C et 220°C ;

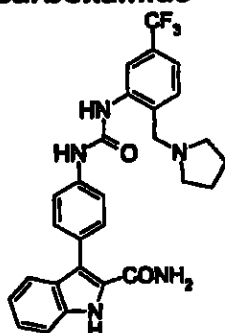
R.M.N. 1H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, - δ, en ppm) : 2,89 (s : 6H) ; 6,38 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 6,42 (s étalé : 1H) ; 6,74 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 6,94 (s large : 1H) ; de 7,00 à 7,12 (m : 2H) ; 7,23 (t, J = 7 Hz : 1H) ; 7,40 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,43 (d partiellement masqué, J = 8 Hz : 1H) ; 7,46 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 7,49 (s étalé : 1H) ; 7,58 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 8,56 (s : 1H) ; 8,72 (s : 1H) ; 11,60 (s : 1H). ; SM-ES⁺ : m/z = 414(+)=(M+H)(+).

La solution de 3-diméthylamino-phényl isocyanate dans le tétrahydrofurane à 0,14 N peut être préparée de la manière suivante :

A 2,82 g (9,5 mmol) de triphosgène en solution dans 150 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 5°C, sous atmosphère d'argon, 1,46 g (7 mmol) de dichlorhydrate de N1,N1-diméthylbenzène-1,3-diamine puis 9,9 cm³ (71,64 mmol) de triéthylamine. Après 20 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est trituré dans 50 cm³ de tétrahydrofurane. Après filtration, on obtient une

solution de 3-diméthylamino-phényl isocyanate dans le tétrahydrofurane approximativement à 0,14 N qui est engagé directement dans l'étape suivante.

Exemple 19 : 3-{4-[3-(2-Pyrrolidin-1-ylméthyl-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide



A 0,05 g (0,2 mmol) de 4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide en solution dans 10 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 19,7 mg (0,066 mmol) de triphosgène puis 0,056 cm³ (0,4 mmol) de triéthylamine. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 48,61 mg (0,2 mmol) de 2-pyrrolidin-1-ylméthyl-5-trifluorométhyl-phénylamine en solution dans 2 cm³ de tétrahydrofurane. Après 3 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,15 g d'un résidu qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol (95 / 5 en volumes)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 45 mg de 3-{4-[3-(2-pyrrolidin-1-ylméthyl-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, sous forme d'un solide beige fondant entre 190°C et 250°C ;

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, - δ, en ppm) : 1,74 (m : 4H) ; 2,50 (m partiellement caché : 4H) ; 3,73 (s : 2H) ; 6,52 (s étalé : 1H) ; 7,05 (t, J = 7 Hz : 1H) ; 7,23 (t, J = 7 Hz : 1H) ; 7,31 (d, J = 8 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,52 (m : 6H) ; 7,63 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 8,37 (s : 1H) ; 9,63 (s : 1H) ; 9,86 (s : 1H) ; 11,68 (s large : 1H). ;

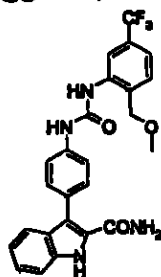
SM-ES⁺ : m/z = 521(+)=(M+H)(+).

La 2-pyrrolidin-1-ylméthyl-5-trifluorométhyl-phénylamine peut être préparée de la manière suivante :

- A une suspension de 0,05 g (0,47 mmol) de palladium sur charbon à 10% dans 25 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 25°C, 0,44 g (1,604 mmol) de 1-(2-nitro-4-trifluorométhyl-benzyl)-pyrrolidine. Après 3 heures d'hydrogénation en autoclave sous 5 bars d'hydrogène, à une
- 5 température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur est rincé avec 3 fois 5 cm³ de méthanol puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,4 g de 2-pyrrolidin-1-ylméthyl-5-trifluorométhyl-phénylamine, sous forme d'une huile orange;
- SM-ES⁺ : m/z = 245(+)=(M+H)(+).

- 10 Le 1-(2-nitro-4-trifluorométhyl-benzyl)-pyrrolidine peut être préparée de la manière suivante :
- A 0,5 g (2,087 mmol) de 1-chlorométhyl-2-nitro-4-trifluorométhyl-benzène en solution dans 20 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,35 cm³ (4,174 mmol) de
- 15 pyrrolidine. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 250 cm³ de dichlorométhane, lavé par 3 fois 200 cm³ d'eau, séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 458 mg de 1-(2-nitro-4-trifluorométhyl-benzyl)-pyrrolidine, sous forme d'une huile;
- 20 SM-EI: m/z = 274(+)=(M)(+); 257(+)=(M-OH)(+); 226(+)=(M-H₂NO₂)(+); 70(+)=(C₄H₈N)(+).

Exemple 20: 3-{4-[3-(2-Méthoxyméthyl-5-trifluorométhyl-phényl)-uréid]-phényl}-1H-Indole-2-carboxamide



- 25 A 134,7 mg (0,536 mmol) de 4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide en solution dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 52,5 mg (0,177 mmol) de triphosgène puis 0,15 cm³ (1,072 mmol) de triéthylamine. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 110 mg (0,536
- 30 mmol) de 2-méthoxyméthyl-5-trifluorométhyl-phénylamine en solution dans 2

cm³ de tétrahydrofurane. Après 3 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,1 cm³ d'eau puis le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,4 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : acétate d'éthyle / cyclohexane (7 / 3 en volumes)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 20 mg de 3-{4-[3-(2-méthoxyméthyl-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-Indole-2-carboxamide, sous forme d'un solide beige fondant entre 170°C et 220°C ; R.M.N. 1H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, - δ, en ppm) : 3,38 (s partiellement masqué : 3H) ; 4,58 (s : 2H) ; 6,46 (s étalé : 1H) ; 7,05 (t, J = 7 Hz : 1H) ; 7,23 (t, J = 7 Hz : 1H) ; de 7,32 à 7,51 (m : 6H) ; 7,56 (d, J = 7 Hz : 1H) ; 7,64 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,32 (s large : 1H) ; 8,77 (s très étalé : 1H) ; 9,96 (s très étalé : 1H) ; SM-ES⁺ : m/z = 482(+)=(M+H)(+).

15 Le 2-méthoxyméthyl-5-trifluorométhyl-phénylamine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 0,02 g (0,188 mmol) de palladium sur charbon à 10% dans 20 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 25°C, 0,15 g (0,638 mmol) de 1-méthoxyméthyl-2-nitro-4-trifluorométhyl-benzène. Après 20 3 heures d'hydrogénation en autoclave sous 1 bars d'hydrogène, à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur est rincé avec 3 fois 5 cm³ de méthanol puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,12 g de 2-méthoxyméthyl-5-trifluorométhyl-phénylamine, sous forme d'une huile jaune;

25 SM-ES⁺ : m/z = 206(+)=(M+H)(+) ; 174(+)=(M-CH₃O)(+).

Le 1-méthoxyméthyl-2-nitro-4-trifluorométhyl-benzène peut être préparée de la manière suivante :

A 0,222 g (1 mmol) de (2-nitro-4-trifluorométhyl-phényl)-méthanol en solution dans 10 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 30 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,65 cm³ (10 mmol) de iodométhane puis 1,163 g (5 mmol) d'oxyde d'argent et 0,07 cm³ d'eau. Après 18 heures d'agitation à une température voisine de 20°C à l'abri de la lumière, le mélange réactionnel est filtré sur Célite[®]. La Célite est rincée par 10 cm³ de dichlorométhane. Le filtrat est ensuite concentré à sec sous pression réduite 35 (2,7 kPa). Le résidu est remis en solution dans 10 cm³ de dichlorométhane,

on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,65 cm³ (10 mmol) de iodométhane puis 1,163 g (5 mmol) d'oxyde d'argent et 0,07 cm³ d'eau. Après 60 heures d'agitation à une température voisine de 20°C à l'abri de la lumière, mélange réactionnel est filtré sur Célite®. La Célite® est rincée par 10 cm³ de dichlorométhane. Le filtrat est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 157 mg de 1-méthoxyméthyl-2-nitro-4-trifluorométhyl-benzène, sous forme d'une huile;

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, - δ en ppm) : 3,40 (s : 3H) ; 4,83 (s : 2H) ; 7,96 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 8,16 (dd, J = 8 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,49 (d, J = 1,5 Hz : 1H).

Le (2-nitro-4-trifluorométhyl-phényl)-méthanol peut être préparée de la manière suivante

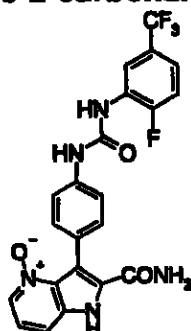
A 0,5 g (1,9 mmol) d'acétate de 2-nitro-4-trifluorométhyl-benzyle en solution dans 50 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C, 1,9 cm³ (1,9 mmol) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en phosphate de sodium puis on extrait par 3 fois 50 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,424 g de (2-nitro-4-trifluorométhyl-phényl)-méthanol, sous forme d'une huile ;
SM-ES⁻ : m/z = 220(-)=(M-H)(-).

L'acétate de 2-nitro-4-trifluorométhyl-benzyle peut être préparée de la manière suivante

A 20 g (244 mmol) d'acétate de sodium en solution dans 100 cm³ d'acide acétique, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 2 g (8,348 mmol) de 1-chlorométhyl-2-nitro-4-trifluorométhyl-benzène. Après 60 heures d'agitation à une température voisine de 100°C, le mélange réactionnel est dilué avec 200 cm³ d'eau puis extrait par 2 fois 300 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 100 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et

concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,15 g d'acétate de 2-nitro-4-trifluorométhyl-benzyle, sous forme d'une huile orange; SM-Cl : $m/z = 281(+)= (M+NH_4)(+)$.

Exemple 21 : 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-4-oxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide

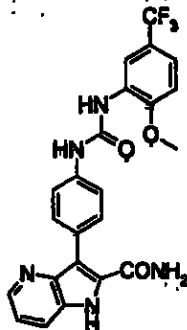


A 0,1 g (0,218 mmol) de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide en solution dans 4 cm³ de chloroforme, on ajoute à une température voisine de 0°C, sous atmosphère d'argon, 109,5 mg (0,444 mmol) d'acide 3-chloroperoxybenzoïque en solution dans 6 cm³ de dichlorométhane. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 0°C puis 24 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 87 mg d'un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant₄ dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (90 / 5 / 5 en volumes)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 65 mg d'un solide jaune qui est trituré dans 4 cm³ de cyclohexane. Après filtration et séchage sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C, on obtient 57 mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-4-oxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide sous forme d'un solide blanc fondant vers 283°C ;

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, - δ en ppm) : 6,12 (s étalé : 1H) ; 7,17 (dd, J = 9 et 6 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,55 (m : 3H) ; 7,37 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,43 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,49 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,69 (s large : 1H) ; 7,96 (d, J = 6 Hz : 1H) ; 8,64 (d large, J = 6 Hz : 1H) ; 9,03 (s : 1H) ; 9,38 (s : 1H) ; 12,37 (s étalé : 1H) ;

SM-ES⁺ : $m/z = 474(+)= (M+H)(+)$

Exemple 22 : 3-{4-[3-(2-Méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide



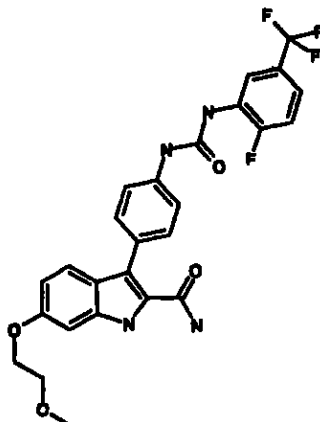
A 0,2 g (0,793 mmol) de 3-(4-aminophényl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide en solution dans 18 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 82,4 mg (0,278 mmol) de triphosgène puis 0,223 cm³ de triéthylamine. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 182 mg (0,952 mmol) de 2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phénylamine en solution dans 17 cm³ de tétrahydrofurane. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (90 / 5 / 5 en volumes)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 109 mg de 3-{4-[3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune fondant vers 194°C ;

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, - δ en ppm) : 3,99 (s : 3H) ; 6,97 (s étalé : 1H) ; de 7,18 à 7,27 (m : 2H) ; 7,33 (dd, J = 9 et 1 Hz : 1H) ; 7,56 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,63 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,66 (s très étalé : 1H) ; 7,81 (dd, J = 8 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,40 (dd, J = 4,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,58 (m : 2H) ; 9,56 (s : 1H) ; 11,88 (s très étalé : 1H). ;

SM-ES⁺ : m/z = 470(+)=(M+H)(+).

Le 3-(4-aminophényl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide est préparé comme décrit dans l'exemple 2.

Exemple 23: 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-(2-méthoxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide



A une solution de 79mg (0,24mmol) de 3-(4-amino-phényl)-6-(2-méthoxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide dans 6ml de tétrahydrofurane est ajoutée 40µl (0,28mmol) de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate sous argon à température ambiante. Après 22h d'agitation à température ambiante sous argon, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans de l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite.

Le produit brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : chlorure de méthylène / méthanol (96/4 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 78mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-(2-méthoxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide, sous forme d'un solide blanc.

R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, – δ en ppm) : 3,32 (s, partiellement masqué, 3H) ; 3,69 (m, 2H) ; 4,09 (m, 2H) ; 6,31 (m étalé, 1H) ; 6,72 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 6,91 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,32 à 7,45 (m étalé, 1H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,42 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,51 (dd, J = 9,0 et 11,0 Hz, 1H) ; 7,59 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,64 (dd, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,98 (s large, 1H) ; 9,34 (s large, 1H) ; 11,4 (s, 1H).

ES : m/z=531(MH⁺), m/z=514 (MH⁺ – NH₃) pic de base.

Le 3-(4-amino-phényl)-6-(2-méthoxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

8ml d'ammoniaque 7N dans le méthanol et 4ml d'ammoniaque à 28% dans l'eau sont ajoutés à 80mg (0,24mmol) de 3-(4-amino-phényl)-6-(2-méthoxy-

éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle et le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 16h dans un tube en verre hermétiquement fermé. Puis 2ml d'ammoniaque à 28% dans l'eau est ajoutée et la réaction est chauffée à 100°C pendant 24h. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous

- 5 pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : chlorure de méthylène / méthanol (98/2 puis 95/5 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 40mg de 3-(4-amino-phényl)-6-(2-méthoxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide sous forme d'un solide marron.
- 10 EI : $m/z=325$ (M^+) pic de base, $m/z=308$ ($M - NH_3$)⁺, $m/z=249$ ($m/z=308 - C_3H_7O$)⁺, $m/z=221$ ($m/z=249 - CO$)⁺, $m/z=59$ ($C_3H_7O^+$).

Le 3-(4-amino-phényl)-6-(2-méthoxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

- 0,321ml (2,29mmol) de triéthylamine est ajouté à température ambiante à
- 15 396mg (2,29mmol) de chlorhydrate de (4-aminophényl) boronic acid dans un mélange méthanol/toluène (30ml/25ml). Le mélange est agité à température ambiante pendant 15 minutes puis 300mg (0,91mmol) de 3-bromo-6-(2-méthoxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle est ajouté à température ambiante suivi d'une solution de 242mg (2,28mmol) de
- 20 carbonate de sodium dans 5ml d'eau. 108mg (2,55mmol) de chlorure de lithium est ajouté à température ambiante sous argon suivi de 74mg (0,06mmol) de palladium tetrakis triphénylphosphine. La réaction est chauffée à reflux pendant 4h30 sous argon et à température ambiante pendant 16h. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu
- 25 obtenu est repris dans de l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : chlorure de méthylène / méthanol (99/1 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant
- 30 le produit attendu, on obtient 219mg de 3-(4-amino-phényl)-6-(2-méthoxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle, sous forme d'un solide jaune pâle.

EI : $m/z=340$ (M^+) pic de base, $m/z=308$ ($M - CH_3OH$)⁺, $m/z=281$ ($M - C_2H_3O_2$)⁺, $m/z=221$ ($m/z=281 - C_3H_5O$)⁺, $m/z=59$ ($C_3H_7O^+$).

Le 3-bromo-6-(2-méthoxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 104mg (0,42mmol) de 6-(2-méthoxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle dans 3ml de diméthylformamide est refroidie à -40°C dans un bain acétone/dioxyde de carbone solide puis une solution de 74mg (0,41mmol) de N-bromo succinimide dans 1ml de diméthylformamide est ajoutée à -40°C . La solution est agitée entre -45°C et -30°C pendant 30 minutes puis une solution de 30mg (0,17mmol) de N-bromo succinimide dans 1ml de diméthylformamide est ajoutée à -40°C . La solution est agitée entre -45°C et -30°C pendant 1h.

La solution est diluée avec de l'acétate d'éthyle, la température est remontée à l'ambiante puis la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : acétate d'éthyle / cyclohexane (1/2 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 92mg de 3-bromo-6-(2-méthoxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle, sous forme d'un solide blanc.

El : $m/z=327$ (M^+), $m/z=269$ ($\text{M} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$) $^+$, $m/z=237$ ($m/z=269 - \text{CH}_3\text{OH}$) $^+$, $m/z=59$ ($\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+$), $m/z=45$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$) pic de base.

Le 6-(2-méthoxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

4,915ml (52,30mmol) de 2-bromoéthylméthylether est ajouté à une suspension de 2g (10,46mmol) de 6-hydroxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle, 8,68g (52,30mmol) d'iodure de potassium et 7,23g (52,30mmol) de carbonate de potassium dans 150ml d'acétone à température ambiante. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 22h. La réaction est ramenée à température ambiante puis de l'acétate d'éthyle est ajouté. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : acétone / cyclohexane (1/6 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 630mg de 6-(2-méthoxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle, sous forme d'un solide jaune.

El : $m/z=249$ (M^+) pic de base, $m/z=191$ ($M - C_2H_2O_2$) $^+$, $m/z=159$ ($m/z=191 - CH_3OH$) $^+$.

Le 6-hydroxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

- 5 0,144ml (2,70mmol) d'acide sulfurique concentré est ajouté à température ambiante à une solution de 5,98g (33,75mmol) de 6-hydroxy-1H-indole-2-carboxylic acide dans 350ml de méthanol. Le mélange est chauffé à reflux pendant 9 jours puis le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans de l'eau, basifié à pH9
- 10 avec une solution d'hydroxyde de potassium à 38% puis le produit est extrait à l'acétate d'éthyle 6 fois. Les phases organiques sont combinées puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 5,81g de 6-Hydroxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle, sous forme d'un solide marron.

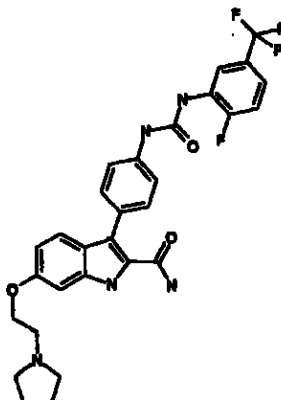
- 15 El : $m/z=191$ (M^+) pic de base, $m/z=159$ ($M - CH_3OH$) $^+$, $m/z=131$ ($m/z=159 - CO$) $^+$.

Le 6-hydroxy-1H-indole-2-carboxylic acide peut être préparé de la manière suivante :

- 20 146ml (146mmol) de tribromure de bore 1M dans du chlorure de méthylène est ajouté lentement à 0°C à une solution de 10g (48,73mmol) de 6-méthoxy-2-indole carboxylate de méthyle dans 500ml de chlorure de méthylène. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 1h et à température ambiante pendant 2h. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et 100ml (100mmol) de tribromure de bore 1M dans du chlorure de méthylène est ajouté lentement à
- 25 0°C. La réaction est agitée à 0°C pendant 1h et à température ambiante pendant 16h. Puis le milieu réactionnel est refroidi à environ 0°C et une solution d'acide chlorhydrique 1N (247ml) est ajoutée lentement sous agitation. Le mélange obtenu est filtré sur fritté. La phase organique (chlorure de méthylène) du filtrat est séparée puis la phase aqueuse est acidifiée avec
- 30 de l'acide chlorhydrique 5N et extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique (acétate d'éthyle) est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 6,39g de 6-hydroxy-1H-indole-2-carboxylic acide, sous forme d'un solide marron.

ES : $m/z=176$ ($M - H$) $^-$ pic de base.

Exemple 24 : 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide



A une solution de 45mg (0,12mmol) de 3-(4-amino-phényl)-6-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide dans 6ml de tétrahydrofurane est ajoutée 17 μ l (0,12mmol) de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate sous argon à température ambiante. Après 22h d'agitation à température ambiante sous argon, le mélange réactionnel est repris dans de l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : chlorure de méthylène / méthanol (70/30 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 32mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide, sous forme d'un solide marron.

R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 1,69 (m, 4H) ; 2,54 (m, 4H) ; 2,81 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 4,08 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,30 (m étalé, 1H) ; 6,72 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 6,91 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,32 à 7,48 (m étalé, 1H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,42 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,51 (dd, J = 9,0 et 11,0 Hz, 1H) ; 7,60 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,65 (dd, J = 2,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 9,36 (s, 1H) ; 11,4 (s, 1H).

ES : m/z=570 (MH^+) pic de base

Le 3-(4-amino-phényl)-6-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

8ml d'ammoniaque 7N dans le méthanol et 4ml d'ammoniaque à 28% dans l'eau sont ajoutés à 133mg (0,35mmol) de 3-(4-amino-phényl)-6-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle et le milieu réactionnel est

chauffé à 100°C pendant 16h dans un tube en verre hermétiquement fermé. Puis 2ml d'ammoniaque à 28% dans l'eau est ajouté et la réaction est chauffée à 100°C pendant 24h. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : acétate d'éthyle / méthanol (70/30 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 25mg de 3-(4-amino-phényl)-6-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide sous forme d'un solide jaune pâle.

ES : $m/z=365$ (MH^+) pic de base

- 10 Le 3-(4-amino-phényl)-6-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :
- 0.223ml (1.59mmol) de triéthylamine est ajoutée à température ambiante à 275mg (1.59mmol) de chlorhydrate d'acide (4-aminophényl) boronique dans un mélange méthanol/toluène (30ml/25ml). Le mélange est agité à
- 15 température ambiante pendant 15 minutes puis 222mg (0.60mmol) de 3-bromo-6-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle est ajouté à température ambiante suivi d'une solution de 168mg (1.58mmol) de carbonate de sodium dans 5ml d'eau. 75mg (1.77mmol) de chlorure de lithium est ajouté à température ambiante sous argon suivi de 51mg
- 20 (0.04mmol) de palladium tetrakis triphénylphosphine. La réaction est chauffée à reflux pendant 5h sous argon et à température ambiante pendant 16h. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans de l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et
- 25 concentrée à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : chlorure de méthylène / méthanol (98/2 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 252mg de 3-(4-amino-phényl)-6-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle, sous forme d'un solide
- 30 orange.

El : $m/z=379$ (M^+), $m/z=84$ ($C_5H_{10}N^+$) pic de base

Le 3-bromo-6-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

- Une solution de 495mg (1.72mmol) de 6-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle dans 11ml de diméthylformamide est refroidie à -
- 35

40°C dans un bain acétone/dioxyde de carbone solide puis une solution de 306mg (1,72mmol) de N-bromo succinimide dans 6ml de diméthylformamide est ajoutée goutte à goutte à -40°C. La solution est agitée à -40°C et ramenée à température ambiante lentement sur 5h. Le résidu obtenu est repris dans de l'acétate d'éthyle, puis lavé à l'eau, séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtré et concentré à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : chlorure de méthylène / méthanol (90/10 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 263mg de 3-bromo-6-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle, sous forme d'un solide gris.

ES : $m/z=367$ (MH^+) pic de base

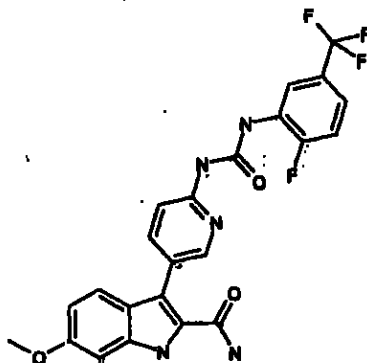
Le 6-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

Sous un courant d'argon, 2,20g (8,37mmol) de triphénylphosphine est ajouté à température ambiante à une solution de 800mg (4,18mmol) de 6-hydroxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle dans 60ml de tétrahydrofurane. Puis 0,979ml (8,37mmol) de 1-(2-hydroxyéthyl)pyrrolidine est ajoutée à température ambiante au milieu réactionnel. La réaction est ensuite refroidie à environ 5°C dans un bain eau/glace et une solution de 1,46g (8,37mmol) de diéthylazodicarboxylate dans 5ml de tétrahydrofurane est ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel, la température étant maintenue entre 5 et 10°C pendant l'addition. La réaction est agitée ensuite à 5°C pendant 15 minutes puis à température ambiante pendant 40h. De l'acétate d'éthyle est ajouté au milieu réactionnel. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : chlorure de méthylène / méthanol (90/10 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 880mg de 6-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle, sous forme d'un solide marron.

El : $m/z=288$ (M^+), $m/z=84$ ($C_5H_{10}N^+$) pic de base.

Le 6-hydroxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 23.

Exemple 25 : 3-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide



Une suspension de 100mg (0,37mmol) de 3-bromo-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide et de 43mg (0,04mmol) de tétrakis(triphénylphosphine) palladium (0) dans 5ml de dioxane est agitée à température ambiante pendant 10 minutes. Puis 190mg (0,45mmol) de 1-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urée ainsi que 6ml de dioxane sont ajoutés à température ambiante suivis d'une solution de 86mg (1,48mmol) de fluorure de potassium dans 1ml d'eau. Le mélange est chauffé à reflux pendant 16h45. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : chlorure de méthylène / méthanol (99/1 puis 98/2 puis 97/3 puis 94/4 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 60mg de 3-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune.

R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 3,81 (s, 3H) ; 6,75 (dd, $J = 2,0$ et 8,5 Hz, 1H) ; 6,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 7,00 (m étalé, 1H) ; 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; de 7,39 à 7,59 (m, 4H) ; 7,89 (dd, $J = 2,0$ et 8,5 Hz, 1H) ; 8,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 8,70 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 10,05 (s large, 1H) ; 11,3 (m très étalé, 1H) ; 11,5 (s large, 1H).

ES : $m/z=488$ (MH^+) pic de base.

Le 3-bromo-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 540mg (2,84mmol) de 6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide dans 8ml de pyridine est refroidie à 0°C et une solution de 908mg (2,84mmol) de tribromure de pyridinium dans 8ml de pyridine y est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 30 minutes et à

température ambiante pendant 19h. 20ml d'eau glacée est ajoutée au milieu réactionnel. Celui-ci est ensuite agité à température ambiante pendant 1h puis filtré sur fritté pour donner 538mg de 3-bromo-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide, sous forme de solide blanc.

5 ES : $m/z=269$ (MH^+) pic de base.

Le 6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

10 Une suspension de 4g (19,49mmol) de 6-méthoxy-2-indole-carboxylate de méthyle dans 60ml d'ammoniaque aqueux à 28% est chauffée à 50°C pendant 14h dans un autoclave. Après filtration du mélange sur fritté, le solide blanc obtenu est lavé à l'eau et séché puis il est ajouté à un mélange chaud acétate d'éthyle/cyclohexane (100ml/10ml). Le milieu est refroidi dans un bain eau/glace et filtré sur fritté pour donner 1,05g de 6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide, sous forme de solide blanc.

15 EI : $m/z=190$ (M^+) pic de base, $m/z=173$ ($M - NH_3$)⁺, $m/z=145$ ($M - CH_3NO$)⁺

La 1-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urée peut être préparé de la manière suivante :

20 Une suspension de 505mg (1,80mmol) de tricyclohexylphosphine et de 276mg (0,48mmol) de bis(dibenzylideneacétone) palladium dans 20ml de dioxane est agitée à température ambiante sous argon pendant 10 minutes. 4,54g (12,01mmol) de 1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée est ajouté au milieu réactionnel suivi de 80ml de dioxane, 4,12g (16,20mmol) de bis(pinacolato)diborane et 1,77g (18,04mmol) d'acétate de potassium. La réaction est chauffée à reflux sous argon pendant 16h puis 300ml d'eau est ajouté à température ambiante. Le mélange est agité à température ambiante pendant 10 minutes puis filtré sur fritté et le solide obtenu lavé avec un peu d'eau. Le solide obtenu est repris dans 350ml d'acétate d'éthyle bouillant et après filtration à chaud, le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite. On obtient 3,05g de 1-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urée sous forme d'un solide jaune pâle.

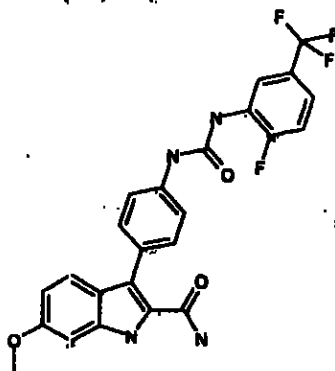
30 ES : $m/z=426$ (MH^+) pic de base.

Le 1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée peut être préparé de la manière suivante :

3,27ml (23,44mmol) de triéthylamine est ajouté à 0°C à une solution de 4,06g (23,47mmol) de 2-amino-5-bromopyridine dans 200ml de tétrahydrofurane anhydre. Puis 3,39ml (23,44mmol) de 2-fluoro-5-trifluorométhyl phénylisocyanate est ajouté à 0°C goutte à goutte. La réaction est agitée à température ambiante pendant 64h. 400ml d'acétate d'éthyle est ajouté au milieu réactionnel. La phase organique est ensuite lavée à l'eau, puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis est enfin filtrée sur fritté. On obtient 4,55g de 1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-urée, sous forme d'un solide blanc.

El : m/z=377 (M^+), m/z=179 ($C_7H_5NF_4^+$), m/z=172 ($C_6H_5N_2Br^+$) pic de base.

Exemple 26 : 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide



15

Une suspension de 2,54g (9,44mmol) de 3-bromo-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide et de 1,09g (0,94mmol) de tétrakis triphénylphosphine palladium (0) dans 125ml de dioxane est agitée à température ambiante pendant 10 minutes. Puis 4,81g (11,33mmol) de 1-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phényl]-urée ainsi que 150ml de dioxane sont ajoutés à température ambiante suivis d'une solution de 2,19g (37,77mmol) de fluorure de potassium dans 25ml d'eau. Le mélange est chauffé à reflux pendant 18h. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans de l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : chlorure de méthylène / méthanol (98/2 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant

20

25

le produit attendu, on obtient 1,73g de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide, sous forme d'un solide marron.

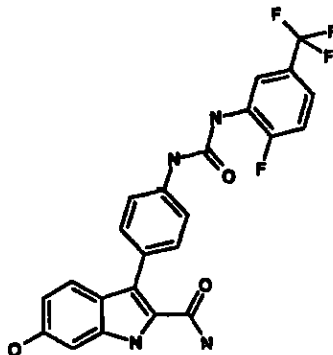
R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , $-\delta$ en ppm) : 3,78 (s, 3H) ; 6,30 (m étalé, 1H) ; 6,71 (dd, $J = 2,5$ et 9,0 Hz, 1H) ; 6,91 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 7,28 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; de 7,32 à 7,45 (m étalé, 1H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,42 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,51 (dd, $J = 9,0$ et 11,0 Hz, 1H) ; 7,60 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,64 (dd, $J = 2,0$ et 7,5 Hz, 1H) ; 8,99 (s large, 1H) ; 9,37 (s large, 1H) ; 11,4 (s large, 1H).

ES : $m/z=487$ (MH^+), $m/z=470$ ($\text{MH}^+ - \text{NH}_3$) pic de base.

La 1-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phényl]-urée peut être préparée selon le mode opératoire décrit dans le brevet US 2005043347 A1.

Le 3-bromo-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 25.

Exemple 27 : 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-hydroxy-1H-indole-2-carboxamide



Une suspension de 1,11g (2,28mmol) de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide dans 100ml de chlorure de méthylène est refroidie à -5°C dans un bain acétone/dioxyde de carbone solide puis 12,34ml (12,34mmol) d'une solution de tribromure de bore 1M dans du chlorure de méthylène est ajoutée goutte à goutte à -5°C . La réaction est agitée pendant 2h à environ 0°C puis à température ambiante pendant 26h. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à environ 0°C dans un bain eau/glace et 30ml d'acide chlorhydrique 1N est ajouté goutte à goutte suivi de 50ml de chlorure de méthylène et 30ml d'eau. Le mélange est agité à environ 0°C pendant 15 minutes puis à température ambiante pendant 30

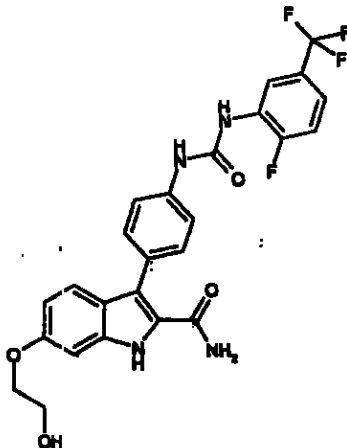
minutes. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur fritté pour donner un solide marron. Celui-ci est purifié par chromatographie-flash [éluant : chlorure de méthylène / méthanol (95/5 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 840mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-hydroxy-1H-indole-2-carboxamide, sous forme d'un solide marron.

R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, $-\delta$ en ppm) : 6,21 (m étalé, 1H) ; 6,58 (dd, $J = 2,0$ et 8,5 Hz, 1H) ; 6,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,30 (m étalé, 1H) ; 7,40 (m, 3H) ; 7,51 (dd, $J = 9,0$ et 11,0 Hz, 1H) ; 7,58 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,65 (dd, $J = 2,0$ et 7,5 Hz, 1H) ; 8,92 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H) ; 9,23 (s, 1H) ; 9,29 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H).

ES : $m/z=471$ ($M - H$)⁻ pic de base.

Le 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 26.

15 **Exemple 28 : 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-(2-hydroxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide**



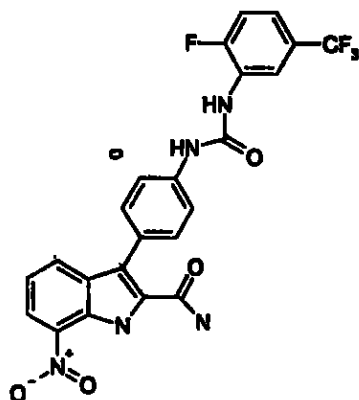
1,23g (8,90mmol) de carbonate de potassium est ajouté à température ambiante à une solution de 280mg (0,59mmol) de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-hydroxy-1H-indole-2-carboxamide dans 10ml de diméthylformamide. Puis 0,69ml (8,89mmol) d'iodoéthanol est ajouté à température ambiante. Le milieu réactionnel est chauffé à 110°C pendant 2h30. Le milieu est repris dans de l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite.

Le produit brut est purifié par LC/MS préparative. Après évaporation des solvants à sec sous pression réduite, le résidu obtenu est trituré avec de l'acétate d'éthyle et de l'éther diisopropylique et après filtration, on obtient 48mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-(2-

- 5 hydroxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide, sous forme de solide gris.
 R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, $-\delta$ en ppm) : 3,75 (q, $J = 5,5$ Hz, 2H) ; 4,00 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H) ; 4,86 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H) ; 6,30 (m étalé, 1H) ; 6,73 (dd, $J = 2,0$ et 9,0 Hz, 1H) ; 6,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 7,28 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; de 7,32 à 7,47 (m étalé, 1H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,42 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ;
 10 7,51 (dd, $J = 9,0$ et 11,0 Hz, 1H) ; 7,59 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,65 (dd, $J = 2,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; 8,97 (s large, 1H) ; 9,33 (s large, 1H) ; 11,4 (s, 1H).
 ES : $m/z=517(\text{MH}^+)$ pic de base, $m/z=500(\text{MH}^+ - \text{NH}_3)$.

Le 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-hydroxy-1H-indole-2-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 27.

- 15 **Exemple 29 : 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-7-nitro-1H-indole-2-carboxamide**



- Une suspension de 2,70g (9,5mmol) de 3-bromo-7-nitro-1H-indole-2-carboxamide et de 1,10g (0,95mmol) de tétrakis triphénylphosphine palladium
 20 (0) dans 135ml de dioxane est agitée à température ambiante pendant 10 minutes. Puis 4,84g (11,41mmol) de 1-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phényl]-urée ainsi que 165ml de dioxane sont ajoutés à température ambiante suivis d'une solution de 2,215g (38,13mmol) de fluorure de potassium dans 27ml d'eau. Le mélange est
 25 chauffé à reflux pendant 18h. Une spatule de noir de charbon est alors ajoutée au milieu réactionnel à environ 50°C puis celui-ci est agité à 50°C pendant 10 minutes. Le milieu réactionnel est filtré sur célite puis lavé avec

de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans de l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : chlorure de méthylène / méthanol (99/1 puis 98/2 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 3,44g de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-7-nitro-1H-indole-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune.

10 R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,45 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,51 (dd, $J = 9,0$ et 11,0 Hz, 1H) ; 7,59 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,69 (m étalé, 2H) ; 7,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,27 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,65 (dd, $J = 2,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; 8,95 (d large, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 9,32 (s, 1H) ; 11,55 (s, 1H).

15 ES : $m/z=500$ (M - H) $^-$ pic de base.

Le 3-bromo-7-nitro-1H-indole-2-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

Une suspension de 2,57g (12,53mmol) de 7-nitro-1H-indole-2-carboxamide dans 35ml de pyridine est refroidie à 0°C dans un bain eau/glacé. Puis une solution de 4,01g (12,53mmol) de tribromure de pyridinium dans 20ml de pyridine est ajoutée à 0°C goutte à goutte puis la réaction est agitée à 0°C pendant 30 minutes et à température ambiante pendant 16h. 70ml d'eau glacée sont alors ajoutés au milieu réactionnel. Celui-ci est ensuite agité à température ambiante pendant 15 minutes puis filtré sur fritté pour donner 2,81g de 3-bromo-7-nitro-1H-indole-2-carboxamide, sous forme de solide marron.

25 EI : $m/z=283$ (M $^+$) pic de base, $m/z=266$ (M - NH_3) $^+$, $m/z=220$ ($m/z=266 - \text{NO}_2$) $^+$, $m/z=141$ ($m/z=220 - \text{Br}$) $^+$.

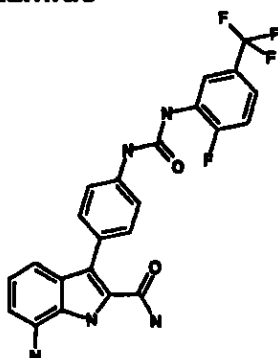
Le 7-nitro-1H-indole-2-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

30 Une suspension de 133mg (0,57mmol) de 7-nitroindole-2-carboxylate d'éthyle dans 3,84ml d'ammoniaque aqueux à 28% est chauffée à 50°C dans un tube en verre bouché pendant 18h. Le milieu réactionnel est filtré sur fritté. Le solide jaune obtenu est lavé à l'eau et au cyclohexane puis séché sous vide.

On obtient 70mg de 7-nitro-1H-indole-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune.

ES : $m/z=206$ (MH^+) pic de base.

Exemple 30 : 7-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide



3,28g de palladium sur charbon est ajouté à une suspension de 3,42g (6,82mmol) de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-7-nitro-1H-indole-2-carboxamide dans 480ml de méthanol. Le mélange réactionnel est hydrogéné à 30°C sous 3 bars pendant 2h dans un autoclave puis est filtré sur célite. Le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est trituré avec de l'acétate d'éthyle et un peu de chlorure de méthylène puis filtré. 1,30g de 7-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide est obtenu, sous forme d'un solide gñs.

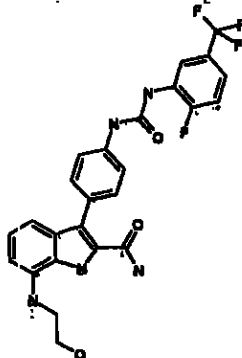
R.M.N. 1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en ppm) : 5,40 (s large, 2H) ; 6,17 (m étalé, 1H) ; 6,41 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 6,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 6,78 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,41 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,47 (m étalé, 1H) ; 7,51 (dd, $J = 9,0$ et $11,0$ Hz, 1H) ; 7,61 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,65 (dd, $J = 2,0$ et $7,5$ Hz, 1H) ; 8,99 (m étalé, 1H) ; 9,33 (m étalé, 1H) ; 11,25 (s large, 1H).

ES : $m/z=472$ (MH^+) pic de base, $m/z=455$ ($MH^+ - NH_3$).

Le 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-7-nitro-1H-indole-2-carboxamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 29.

41

Exemple 31 : 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-7-(2-hydroxy-éthylamino)-1H-indole-2-carboxamide



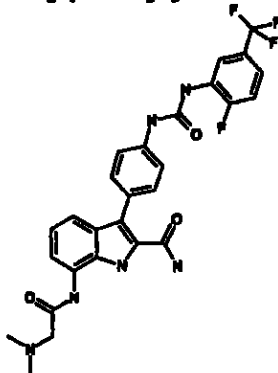
Une suspension de 160mg (0,34mmol) de 7-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide et de 20mg (0,34mmol) de 2-hydroxyacétaldéhyde dans 16ml de méthanol et 19,43μl (0,34mmol) d'acide acétique est chauffée à 50°C pendant 3h puis 64mg (1,02mmol) de cyanoborohydrure de sodium est ajouté à température ambiante et la réaction est agitée à cette température pendant 16h. La réaction est évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'acétate d'éthyle et de l'eau puis basifié jusqu'à pH10 avec de l'hydroxyde de sodium à 30%. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : chlorure de méthylène / méthanol (94/6 en volume)]. Le solide brun obtenu est trituré avec de l'acétate d'éthyle et un peu d'éther et après filtration, 14mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-7-(2-hydroxy-éthylamino)-1H-indole-2-carboxamide est obtenu sous forme de solide marron.

R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, – δ en ppm) : 3,25 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,67 (q, J = 6,0 Hz, 2H) ; 4,72 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 5,95 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 6,17 (m étalé, 1H) ; 6,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 6,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 6,86 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,35 à 7,48 (m, 4H) ; 7,51 (m, 1H) ; 7,60 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,65 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,97 (s large, 1H) ; 9,33 (s, 1H) ; 11,4 (s, 1H).

ES : m/z=516(MH⁺) pic de base, m/z=499 (MH⁺ – NH₃).

Le 7-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide peut être obtenu comme décrit à l'exemple 30.

Exemple 32 : 7-(2-diméthylamino-acétylamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-Indole-2-carboxamide

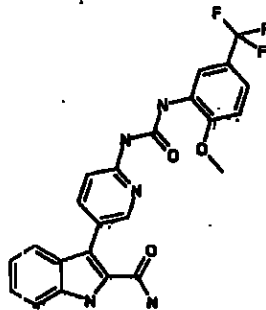


14,78 μ l (0,11mmol) de triéthylamine est ajouté à température ambiante à une
 5 suspension de 50mg (0,11mmol) de 7-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-Indole-2-carboxamide, 11mg
 (0,11mmol) de N,N-diméthylglycine, 20mg (0,10mmol) de chlorhydrate de 1-
 (3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 16mg (0,10mmol) de 1-
 hydroxybenzotriazole hydrate dans 6ml de chlorure de méthylène. 2ml de
 10 diméthylformamide est ensuite ajouté pour solubiliser le mélange. La réaction
 est agitée à température ambiante pendant 24h. Le milieu réactionnel est
 dilué par addition de chlorure de méthylène, puis est lavé successivement
 avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis de l'eau.
 La phase aqueuse est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et
 15 concentrée à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par
 chromatographie-flash [éluant : chlorure de méthylène / méthanol (95/5 en
 volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant
 le produit attendu, on obtient 50mg de 7-(2-diméthylamino-acétylamino)-3-{4-
 [3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-Indole-2-
 20 carboxamide, sous forme d'un solide crème.

R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, – δ en ppm) : 2,34 (s, 6H) ; 3,21 (s, 2H)
 ; 6,35 (m étalé, 1H) ; 7,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,39
 (m, 1H) ; 7,43 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,51 (m, 1H) ; 7,58 (m étalé, 1H) ;
 7,63 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,85 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,64 (dd, $J = 2,5$ et
 25 7,5 Hz, 1H) ; 9,00 (s large, 1H) ; 9,38 (s, 1H) ; 9,86 (s, 1H) ; 11,55 (s, 1H).
 ES : $m/z=557$ (MH^+) pic de base, $m/z=540$ ($\text{MH}^+ - \text{NH}_3$).

Le 7-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-Indole-2-carboxamide peut être obtenu comme décrit à l'exemple 30.

Exemple 33 : 3-{6-[3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-1H-indole-2-carboxamide



- Une suspension de 400mg (1,67mmol) de 3-bromo-1H-indole-2-carboxamide
 5 et de 193mg (0,17mmol) de tétrakis triphénylphosphine palladium (0) dans
 9,25ml de dioxane est agitée à température ambiante pendant 10 minutes.
 Puis 805mg (1,84mmol) de 1-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[5-
 (4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urée ainsi que 10ml
 10 de dioxane sont ajoutés à température ambiante suivis d'une solution de
 389mg (6,69mmol) de fluorure de potassium dans 1,75ml d'eau. Le mélange
 est chauffé à reflux pendant 18h. Le milieu réactionnel est repris dans de
 l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis la phase organique est séchée sur sulfate
 de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le
 brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : chlorure de méthylène /
 15 méthanol (97/3 en volume)]. Le solide beige obtenu après concentration des
 fractions à sec sous pression réduite est trituré avec du méthanol puis après
 filtration sur fritté, on obtient 26mg de 3-{6-[3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-
 phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-1H-indole-2-carboxamide, sous forme d'un solide
 blanc.
 20 R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, – δ en ppm) : 4,00 (s, 3H) ; 7,03 (m
 étalé, 1H) ; 7,10 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,27 (t
 large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,36 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,42 (m étalé, 1H) ;
 7,49 (m, 3H) ; 7,88 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 8,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,65
 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 10,05 (s, 1H) ; 11,5 (m très étalé, 1H) ; 11,75 (s large,
 25 1H).

ES : m/z=470 (MH⁺) pic de base.

Le 3-bromo-1H-indole-2-carboxamide peut être préparé de la manière
 suivante :

- Un mélange de 5g (18,65mmol) de 3-bromo-1H-indole-2-carboxylate de
 30 méthyle et de 70ml d'ammoniaque 7N dans le méthanol est chauffé à 100°C.

pendant 23h dans un autoclave. Puis le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : acétate d'éthyle / heptane (50/50 en volume)]. Le solide rose obtenu après concentration des fractions à sec sous pression réduite est solubilisé dans environ 100ml d'acétate d'éthyle, on y ajoute une spatule de charbon végétal. Après agitation pendant quelques minutes puis filtration, le filtrat est évaporé sous pression réduite et on obtient 3,11g de 3-bromo-1H-Indole-2-carboxamide, sous forme d'un solide jaune clair.

ES : $m/z=239$ (MH^+) pic de base.

- 10 Le 3-bromo-1H-Indole-2-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1.

La 1-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urée peut être préparé de la manière suivante :

- 15 Une suspension de 539mg (1,92mmol) de tricyclohexylphosphine et de 295mg (0,52mmol) de bis(dibenzylideneacétone) palladium dans 25ml de dioxane est agitée à température ambiante sous argon pendant 10 minutes. 5g (12,82mmol) de 1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée est ajouté au milieu réactionnel suivi de 125ml de dioxane, 4,40g (17,3mmol) de bis(pinacolato)diborane et 1,89g (19,2mmol) d'acétate de potassium. La réaction est chauffée à reflux sous argon pendant 5h30 puis 300ml d'eau est ajouté à température ambiante. Le mélange est agité à température ambiante pendant 15 minutes puis filtré sur fritté et le solide obtenu lavé avec un peu d'eau. On obtient 5,42g de 1-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urée sous forme d'un solide vert pâle.

- 25
EI : $m/z=437$ (M^+) pic de base, $m/z=220$ ($C_{11}H_{17}N_2O_2B^+$), $m/z=191$ ($C_8H_8NOF_3^+$).

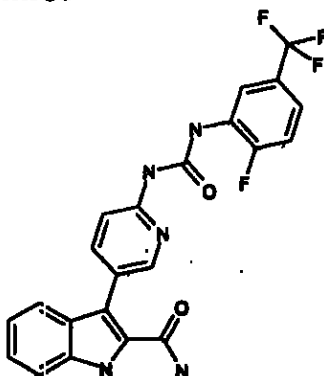
- 30 La 1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée peut être préparée de la manière suivante :

Une solution de 11,05g (57,80mmol) de 2-méthoxy-5-trifluorométhyl-aniline dans 100ml de tétrahydrofurane anhydre est ajoutée à 0°C en 3 minutes à une solution de 6g (20,23mmol) de triphosgene dans 500ml de tétrahydrofurane anhydre. 16,50ml (116,80mmol) de triéthylamine est ajoutée

à 0°C. La réaction est agitée à 0°C pendant 10 minutes puis à température ambiante pendant 1h45. Puis une solution de 10g (57,80mmol) de 2-amino-5-bromopyridine dans 100ml de tétrahydrofurane anhydre est ajoutée à température ambiante. La réaction est agitée à température ambiante pendant 20h. Le mélange est filtré sur fritté et le solide blanc obtenu est lavé avec du tétrahydrofurane et un peu d'acétate d'éthyle. Le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite et un solide jaune pâle est obtenu. Celui-ci est trituré avec de l'acétate d'éthyle et de l'eau puis après filtration sur fritté, on obtient 12,04g de 1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-urée, sous forme d'un solide blanc.

El : $m/z=389$ (M^+), $m/z=191$ ($C_8H_8NOF_3^+$), $m/z=172$ ($C_5H_5N_2Br^+$) pic de base.

Exemple 34 : 3-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-1H-indole-2-carboxamide



Une suspension de 186mg (0,78mmol) de 3-bromo-1H-indole-2-carboxamide et de 90mg (0,08mmol) de tétrakis triphénylphosphine palladium (0) dans 9,25ml de dioxane est agitée à température ambiante pendant 10 minutes. Puis 398mg (0,94mmol) de 1-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-3-[5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urée ainsi que 10ml de dioxane sont ajoutés à température ambiante suivis d'une solution de 181mg (3,12mmol) de fluorure de potassium dans 1,75ml d'eau. Le mélange est chauffé à reflux pendant 18h. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : chlorure de méthylène / méthanol (98/2 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 28mg de 3-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-1H-indole-2-carboxamide, sous forme d'un solide blanc.

R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, $-\delta$ en ppm) : 7,10 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,12 (m étalé, 1H) ; 7,28 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; de 7,40 à 7,58 (m, 6H) ; 7,91 (dd, $J = 2,0$ et 8,5 Hz, 1H) ; 8,37 (d large, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 8,71 (dd, $J = 2,0$ et 7,5 Hz, 1H) ; 10,05 (s large, 1H) ; 11,3 (m très étalé, 1H) ; 11,75 (s large, 1H).

ES : $m/z=458(\text{MH}^+)$ pic de base.

Exemples 35 à 54 :

Le mode opératoire suivant est appliqué à chaque réaction ciblée mettant en jeu les réactifs 1 à 20 et le 3-(4-amino-phényl)-1H-indole-2-carboxamide.

10

Tableau A : Réactifs utilisés

#	Nom du précurseur Isocyanate	Formule	MW (g/mol)	Quantité (mg)
1	4-CHLOROPHÉNYL ISOCYANATE	C7H4ClNO	153.57	59.800
2	P-TOLYL ISOCYANATE	C8H7NO	133.15	51.928
3	4-FLUOROPHÉNYL ISOCYANATE	C7H4FNO	137.11	53.472
4	4-DIMÉTHYLAMINOPHÉNYL ISOCYANATE	C9H10N2O	162.19	63.254
5	4-TERT-BUTYLPHÉNYL-ISOCYANATE	C11H13NO	175.23	68.339
6	3-FLUORO-4-MÉTHYLPHÉNYL ISOCYANATE	C8H6FNO	151.14	59.944
7	4-(TRIFLUOROMÉTHYLTHIO)PHÉNYL ISOCYANATE	C8H4F3NOS	219.19	85.484
8	4-(DIFLUOROMÉTHOXY) PHÉNYL ISOCYANATE	C8H5F2NO2	185.13	72.200
9	2-(DIFLUOROMÉTHOXY) PHÉNYL ISOCYANATE	C8H5F2NO2	185.13	73.680
10	3-MÉTHOXYPHÉNYL ISOCYANATE	C8H7NO2	149.15	59.360
11	4-MÉTHOXYPHÉNYL ISOCYANATE	C8H7NO2	149.15	59.360
12	3-CHLORO-4-FLUOROPHÉNYL ISOCYANATE	C7H3ClFNO	171.56	68.280
13	2-THIENYL ISOCYANATE	C5H3NOS	125.15	49.810
14	3-BROMOPHÉNYL ISOCYANATE	C7H4BrNO	198.02	78.810
15	3-FLUOROPHÉNYL ISOCYANATE	C7H4FNO	137.11	54.570
16	3-CHLOROPHÉNYL ISOCYANATE	C7H4ClNO	153.57	61.120

44

17	4-(TRIFLUOROMÉTHYL)PHÉNYL ISOCYANATE	C ₈ H ₄ F ₃ NO	187.12	74.470
18	3-ÉTHYLPHÉNYL ISOCYANATE	C ₉ H ₉ NO	147.18	58.580
19	4-ISOPROPYLPHÉNYL ISOCYANATE	C ₁₀ H ₁₁ NO	161.2	64.160
20	5-MÉTHYL-2-(TRIFLUOROMÉTHYL)-3-FURYL ISOCYANATE	C ₇ H ₄ F ₃ NO ₂	191.11	76.000

On prépare une solution de 3-(4-amino-phényl)-1H-indole-2-carboxamide dans un solvant de telle sorte que 100 mg de composé soient distribués dans 9 ml de THF par réacteur utilisé (réactions 1 à 13) ou dans 5 ml de toluène (réactions 14 à 20).

- 5 Dans un réacteur adapté à la synthèse parallèle (Carrousel Radley ou Buchi Syncore), on place 100 mg de 3-(4-amino-phényl)-1H-indole-2-carboxamide en solution à 20°C puis on introduit l'isocyanate correspondant (ref de 1 à 20, tableau A). Le mélange réactionnel est agité à 20°C pendant 39 heures. L'ensemble est concentré à sec sous pression réduite, puis repris dans 5 ml
- 10 de dichlorométhane.
- Suivant leur état de solubilité dans le dichlorométhane les composés sont traités de différentes façons :
1. les composés générés à partir des précurseurs 2, 5, 14 solubles dans le dichlorométhane, sont purifiés par chromatographie sur gel de
- 15 silice, après réunion, évaporation des fractions contenant le composé recherché. Les caractéristiques des composés isolés sont décrites plus bas.

Tableau B1

Précurseur	Conditions de purification	Composé isolé
2	Biotage Quad 3, Cartouche Si 12+M, 32-63µm, 60 Angst. elution dichlorométhane Acétate d'éthyle, 9/1	3-[4-(3-p-Tolyl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide, 164 mg
5	Biotage Quad 3, Cartouche Si 12+M, 32-63µm, 60 Angst. elution dichlorométhane Acétate d'éthyle, 9/1	3-[4-[3-(4-tert-Butyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide, 78.5 mg
14	Intelliflash, dichloromethane/Acetone 9/1,	3-[4-[3-(3-Bromo-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-

	Cartouche RS12, Silice 50µm 60 Angst., 15 ml/min				carboxamide, 80 mg
	T	% Acetone		T	% Acetone
	0	0		12	10
	5	5		20	10
	10	5			

2. les composés générés à partir des précurseurs 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15-20 insolubles dans ces conditions, sont triturés dans le dichlorométhane, filtrés lavés puis séchés. Les composés suivants
5 issus des précurseurs 3, 7, 9 à 13, 15 à 20 sont isolés et caractérisés. Les caractéristiques des composés isolés sont décrites plus bas.

Tableau B2

Précurseur	Composé isolé, quantité (mg)
3	3-{4-[3-(4-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 106.8 mg
7	3-{4-[3-(4-Trifluorométhylsulfanyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 180.7 mg
9	3-{4-[3-(2-DifluoroMéthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 86.8 mg
10	3-{4-[3-(3-Méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 102.1 mg
11	3-{4-[3-(4-Méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 117.4 mg
12	3-{4-[3-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 29 mg
13	3-{4-[3-Thiophen-2-yl-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 17.7 mg
15	3-{4-[3-(3-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 109 mg
16	3-{4-[3-(3-Chloro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 120 mg
17	3-{4-[3-(4-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 147 mg

18	3-{4-[3-(3-Éthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 133 mg
19	3-{4-[3-(4-Isopropyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 140 mg
20	3-{4-[3-(5-Méthyl-2-Trifluorométhyl-furan-3-yl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 120 mg

3. les composés issus des précurseurs 6, 8 sont repris dans l'acétonitrile, triturés, filtrés, lavés et séchés. On isole, identifie et caractérise les composés suivants. Les caractéristiques des composés isolés sont décrites plus bas.

5

Tableau B3

Précurseur	Composé isolé et quantité
6	3-{4-[3-(3-Fluoro-4-méthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 147 mg
8	3-{4-[3-(4-DifluoroMéthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 135 mg

4. les composés issus des précurseurs 1 et 4 sont purifiés par LCMS préparative.

Tableau B4

Précurseur	Composé isolé et quantité
1	3-{4-[3-(4-Chlore-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 73.8 mg
4	3-{4-[3-(4-Diméthylamino-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 83.6 mg

Tableau C: produits isolés et identifiés ainsi que leurs caractéristiques

10

exemple	precurseur	Nom du composé isolé	MH+	Temps de Retention (min)	Méthode analyse
35	5	3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phényl)-	427	9,83	Méthode B

		uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide			
36	7	3-{4-[3-(4-Trifluorométhylsulfanyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide	471	9,92	Méthode B
37	8	3-{4-[3-(4-Difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide	437	3,99	Méthode A
38	6	3-{4-[3-(3-Fluoro-4-méthyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide	403	7,17	Méthode A
39	1	3-{4-[3-(4-Chloro-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide	405	4,08	Méthode A
40	4	3-{4-[3-(4-Diméthylamino-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide	414	2,73	Méthode A
41	2	3-{4-[3-(p-Tolyl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide	385	8,83	Méthode B
42	3	3-{4-[3-(4-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide	389	8,59	Méthode B
43	12	3-{4-[3-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide	423	4,17	Méthode A
44	13	3-{4-[3-(3-Thiophen-2-yl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide	377	3,64	Méthode A
45	9	3-{4-[3-(2-Difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide	437	4,08	Méthode A
46	10	3-{4-[3-(3-Méthoxy-phényl)-	401	3,85	Méthode A

		uréido]-phényl)-1H-indole-2-carboxamide			
47	11	3-{4-[3-(4-Méthoxy-phényl)-uréido]-phényl)-1H-Indole-2-carboxamide	401	3,7	Méthode A
48	14	3-{4-[3-(3-Bromo-phényl)-uréido]-phényl)-1H-indole-2-carboxamide	450	4,19	Méthode A
49	15	3-{4-[3-(3-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl)-1H-indole-2-carboxamide	389	3,94	Méthode A
50	16	3-{4-[3-(3-Chloro-phényl)-uréido]-phényl)-1H-Indole-2-carboxamide	405	4,13	Méthode A
51	17	3-{4-[3-(4-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl)-1H-Indole-2-carboxamide	439	4,28	Méthode A
52	18	3-{4-[3-(3-Éthyl-phényl)-uréido]-phényl)-1H-Indole-2-carboxamide	399	4,16	Méthode A
53	19	3-{4-[3-(4-Isopropyl-phényl)-uréido]-phényl)-1H-Indole-2-carboxamide	413	4,34	Méthode A
54	20	3-{4-[3-(5-Méthyl-2-Trifluorométhyl-furan-3-yl)-uréido]-phényl)-1H-Indole-2-carboxamide	443	4,24	Méthode A

Methodes analytiques LCMS

Méthode A	T min	% A
LCMS Micromass modèle Platform II.	0	95
Conditions chromatographiques :	5	5
Eluant : A : eau +0.1% HCOOH / B :	5.5	5

Acetonitrile Colonne : Thermo Hypersil Gold, 50x3mm, 3µM (Ref 25003-053030) Gradient: ci contre	6.5	95
	7	95

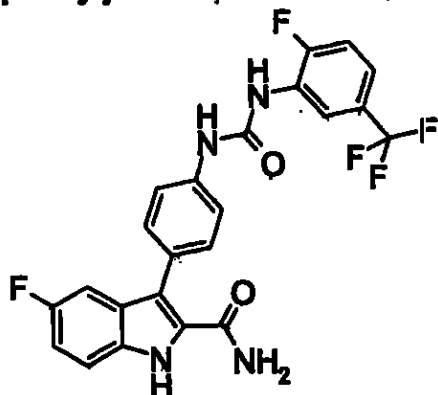
Méthode B	T min	% A
LC/MS Micromass modèle Platform II. Conditions chromatographiques : Gradient eau A +0.1% HCOOH / MeOH B. Colonne : Waters, Xbridge, 3x100mm, 3.5µm (ref 186003027). Gradient : ci contre	0	95
	10	5
	11	95
	13	95

Methodes préparatives LCMS :

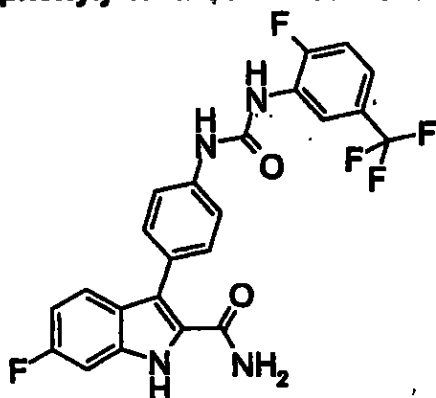
Les produits ont été purifiés par LC/MS en utilisant un système Waters FractionsLynx composé d'une pompe à gradient Waters modèle 600, d'une pompe de régénération Waters modèle 515, d'une pompe de dilution Waters Reagent Manager, d'un auto-injecteur Waters modèle 2700, de deux vannes Rheodyne modèle LabPro, d'un détecteur à barrette de diodes Waters modèle 996, d'un spectromètre de masse Waters modèle ZMD et d'un collecteur de fractions Gilson modèle 204. Le système était contrôlé par du logiciel Waters FractionLynx. La séparation a été effectuée alternativement sur deux colonnes Waters Symmetry (C₁₈, 5µM, 19x50 mm, référence catalogue 186000210), une colonne étant en cours de régénération par un mélange eau / acétonitrile 95/5 (v/v) contenant 0,07% (v/v) d'acide trifluoroacétique, pendant que l'autre colonne était en cours de séparation. L'élution des colonnes a été effectuée en utilisant un gradient linéaire de 5 à 95% d'acétonitrile contenant 0,07% (v/v) d'acide trifluoroacétique dans l'eau contenant 0,07% (v/v) d'acide trifluoroacétique, à un débit de 10 mL/mn. A la sortie de la colonne de séparation, un millième de l'effluent est séparé par un LC Packing Accurate, dilué à l'alcool méthylique à un débit de 0,5 mL/mn et envoyé vers les détecteurs, à raison de 75% vers le détecteur à barrette de diodes, et les 25% restants vers le spectromètre de masse. Le reste de l'effluent (999/1000) est envoyé vers le collecteur de fractions où le flux est

éliminé tant que la masse du produit attendu n'est pas détectée par le logiciel FractionLynx. Les formules moléculaires des produits attendus sont fournies au logiciel FractionLynx qui déclenche la collecte du produit quand le signal de masse détecté correspond à l'ion $[M+H]^+$ et/ou au $[M+Na]^+$. Dans certains cas, dépendant des résultats de LC/MS analytique, quand un ion intense correspondant à $[M+2H]^{++}$ a été détecté, la valeur correspondant à la moitié de la masse moléculaire calculée ($MW/2$) est aussi fournie au logiciel FractionLynx. Dans ces conditions, la collecte est aussi déclenchée quand le signal de masse de l'ion $[M+2H]^{++}$ et/ou $[M+Na+H]^{++}$ sont détectés. Les produits ont été collectés en tube de verre tarés. Après collecte, les solvants ont été soit évaporés, dans un évaporateur centrifuge et les quantités de produits ont été déterminées par pesée des tubes après évaporation des solvants.

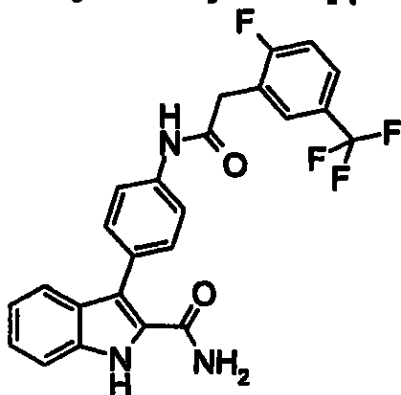
Exemple 55 : 5-fluoro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide



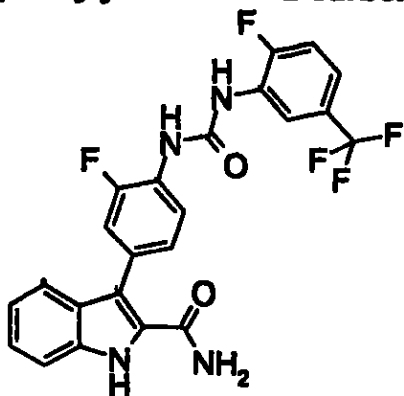
Exemple 56 : 6-fluoro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide



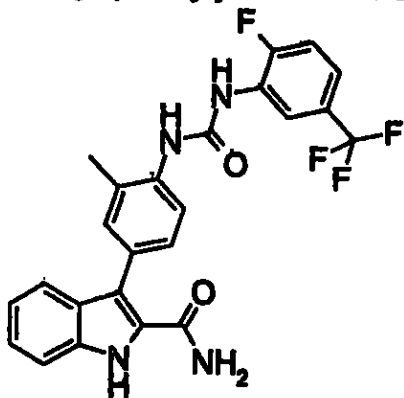
Exemple 57 : 3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-méthylcarbonylamino]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide



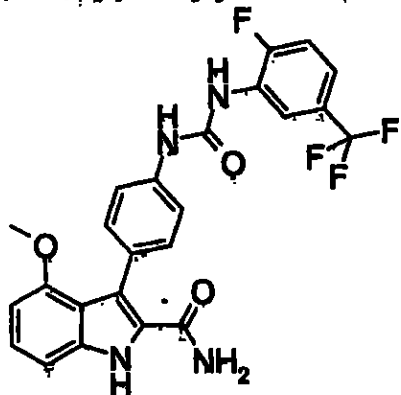
Exemple 58 : 3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-3-fluoro-phényl}-1H-indole-2-carboxamide



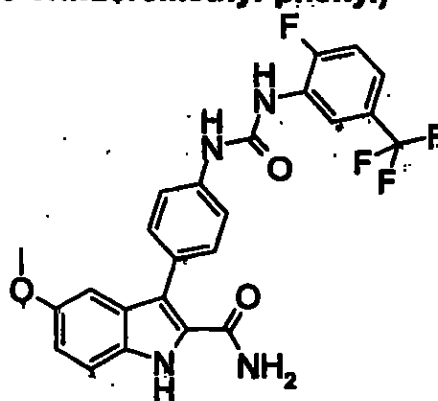
Exemple 59 : 3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-3-méthyl-phényl}-1H-indole-2-carboxamide



Exemple 60 : 4-méthoxy-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-Indole-2-carboxamide

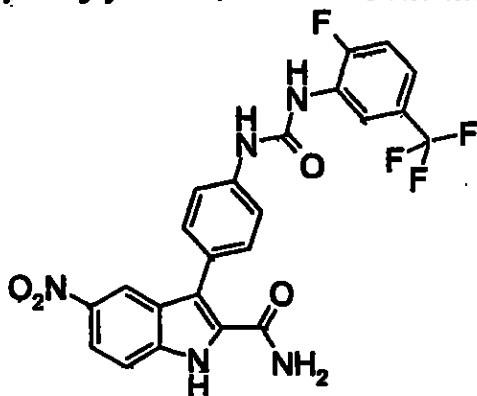


5 Exemple 61 : 5-méthoxy-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-

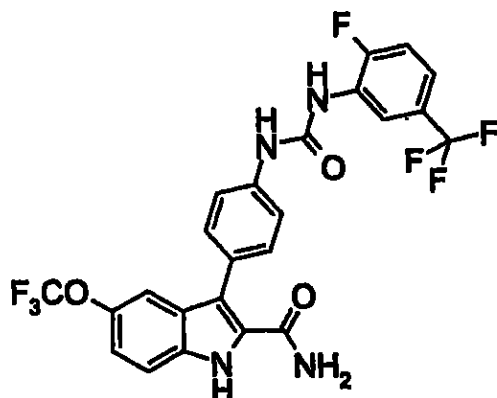


uréido]-phényl)-1H-indole-2-carboxamide

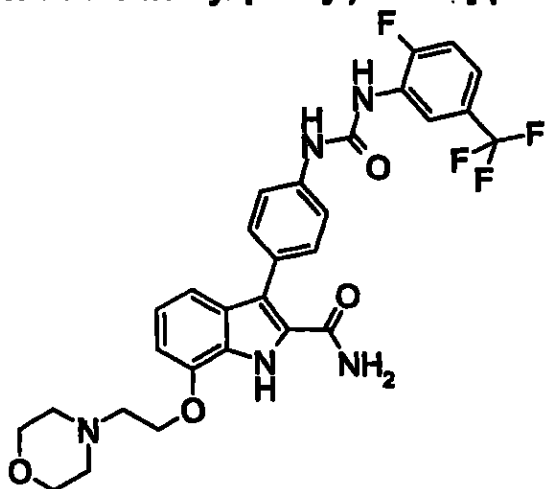
Exemple 62 : 5-nitro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-Indole-2-carboxamide



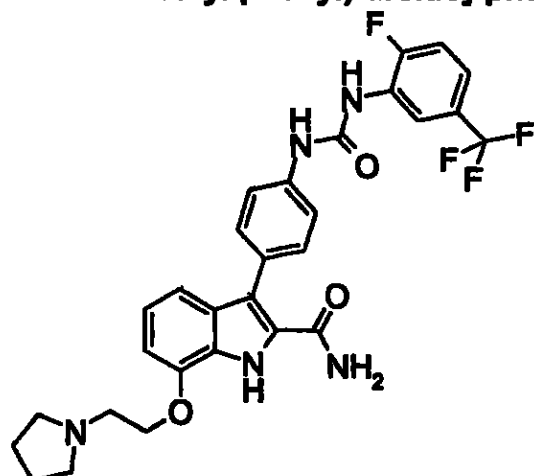
10 Exemple 63: 5-trifluorométhoxy-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide



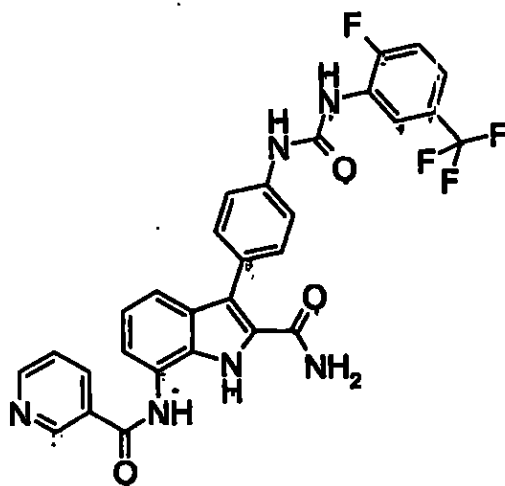
Exemple 64 : 7-(2-morpholin-1-yléthoxy)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide



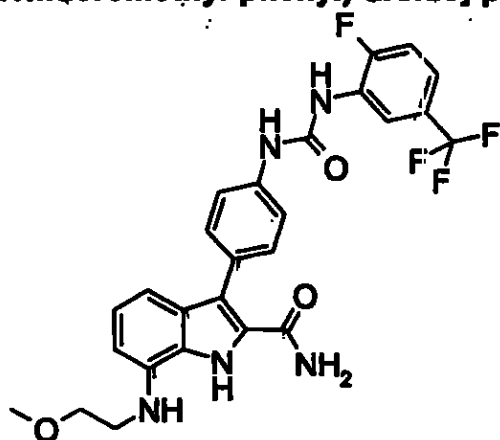
5 Exemple 65 : 7-(2-pyrrolidin-1-yléthoxy)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide



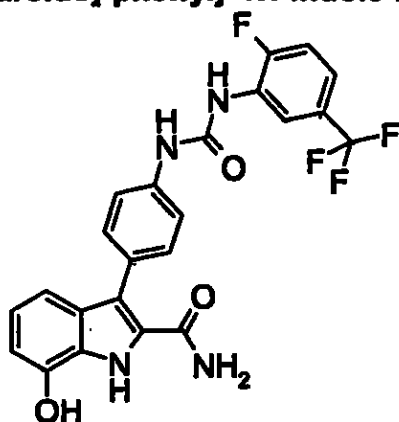
Exemple 66 : 7-(3-pyridin-3-ylcarbonylamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide



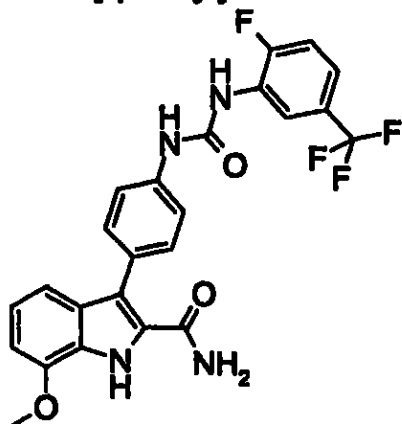
Exemple 67 : 7-(3-méthoxy-ethylamino)-3-(4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl)-1H-indole-2-carboxamide



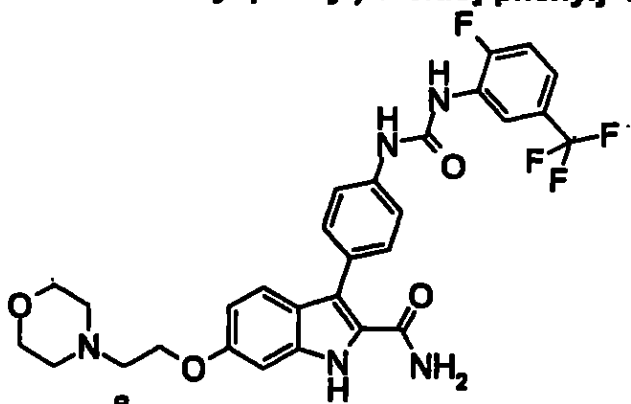
5 Exemple 68 : 7-hydroxy-3-(4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl)-1H-indole-2-carboxamide



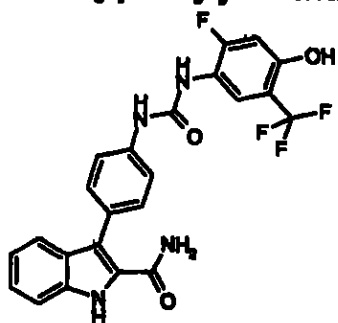
Exemple 69 : 7-méthoxy-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-Indole-2-carboxamide



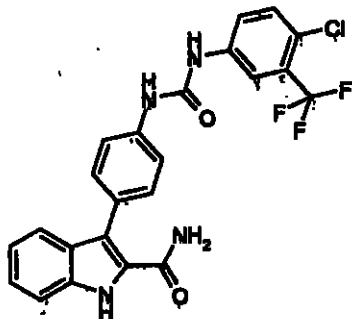
Exemple 70 : 6-(2-morpholin-1-yléthoxy)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-Indole-2-carboxamide



Exemple 71 : 3-{4-[3-(2-fluoro-4-hydroxy-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-Indole-2-carboxamide



Exemple 72 : 3-{4-[3-(4-chloro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide

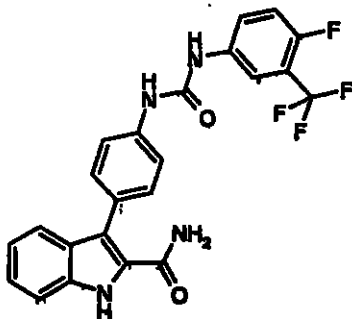


5 SM: $m/z = 473$ (MH^+).

Temps de rétention (min) = 4,2

Exemple 73 : 7-(2-morpholin-1-yléthoxy)-3-{4-[3-(4-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide

10

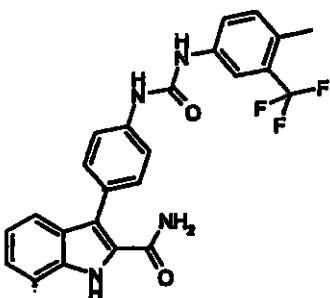


SM: $m/z = 457$ (MH^+).

Temps de rétention (min) = 4,0

15

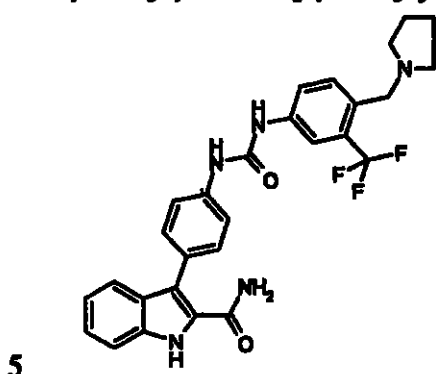
Exemple 74 : 7-(2-morpholin-1-yléthoxy)-3-{4-[3-(4-méthyl-3-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide



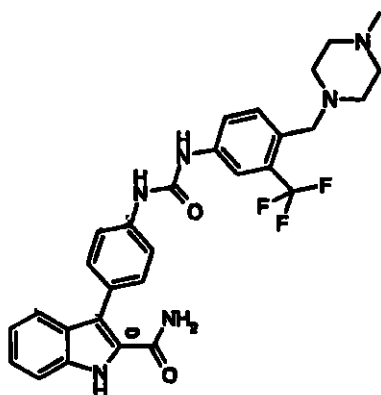
SM: $m/z = 453$ (MH^+).

Temps de rétention (min) = 4,12

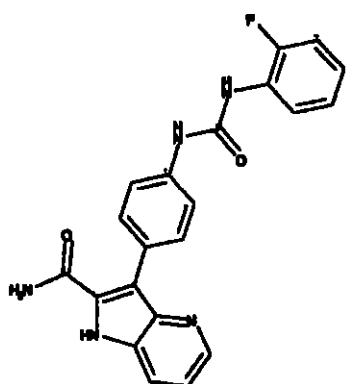
Exemple 75 : 3-{4-[3-(4-(pyrrolidin-1-ylméthoxy)-3-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide



Exemple 76 : 3-{4-[3-(4-(4-méthylpiperazin-1-ylméthyl)-3-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-Indole-2-carboxamide



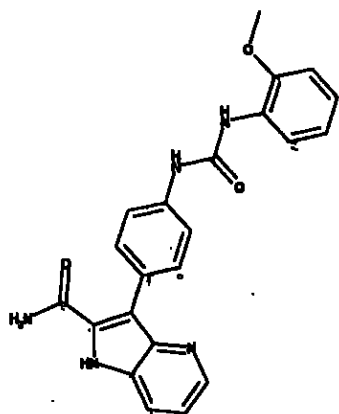
10 **Exemple 77 : 3-{4-[3-(2-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide**



SM: $m/z = 390$ (MH^+).

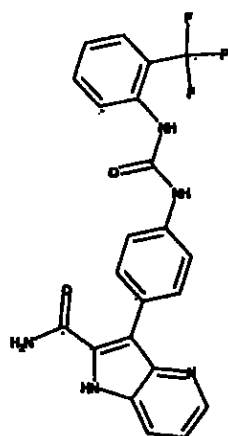
15 Temps de rétention (min) = 2,8

ST

Exemple 78 : 3-{4-[3-(2-Méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide

5 SM: $m/z = 402$ (MH^+).

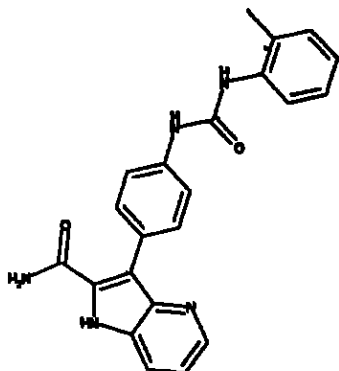
Temps de rétention (min) = 2,9

Exemple 79 : 3-{4-[3-(2-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide

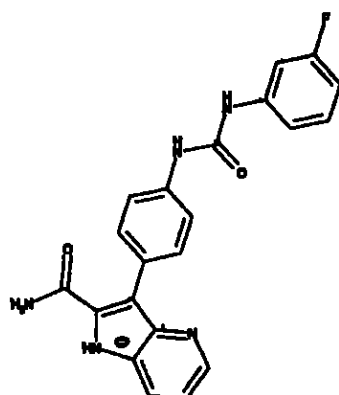
10

SM: $m/z = 440$ (MH^+).

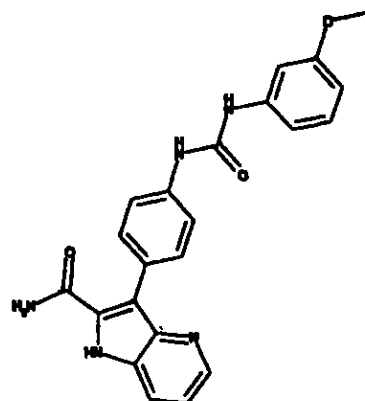
Temps de rétention (min) = 3,1

Exemple 80 : 3-[4-(3-o-Tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamideSM: $m/z = 386$ (MH^+).

5 Temps de rétention (min) = 2,9

Exemple 81 : 3-[4-[3-(3-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide10 SM: $m/z = 390$ (MH^+).

Temps de rétention (min) = 3

Exemple 82 : 3-[4-[3-(3-Méthoxy-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide

15

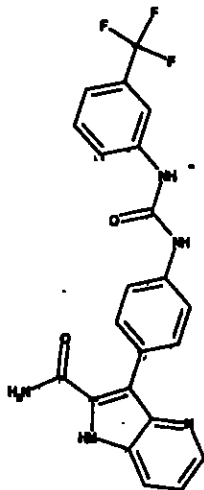
83

SM: $m/z = 402$ (MH^+).

Temps de rétention (min) = 2,8

Exemple 83 : 3-[4-[3-(3-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide

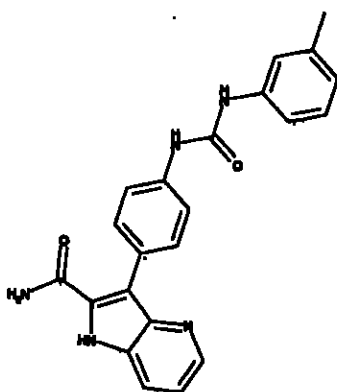
5

SM: $m/z = 440$ (MH^+).

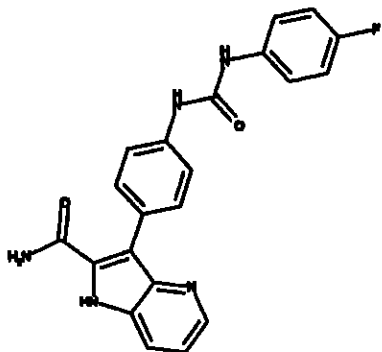
Temps de rétention (min) = 3,3

Exemple 84 : 3-[4-(3-m-Tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide

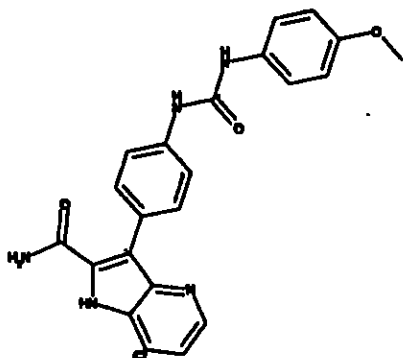
10

SM: $m/z = 386$ (MH^+).

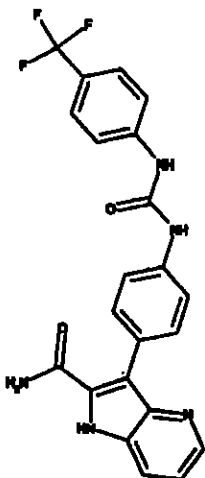
Temps de rétention (min) = 3

Exemple 85 : 3-{4-[3-(4-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamideSM: $m/z = 390$ (MH^+).

5 Temps de rétention (min) = 2,9

Exemple 86 : 3-{4-[3-(4-Méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide10 SM: $m/z = 402$ (MH^+).

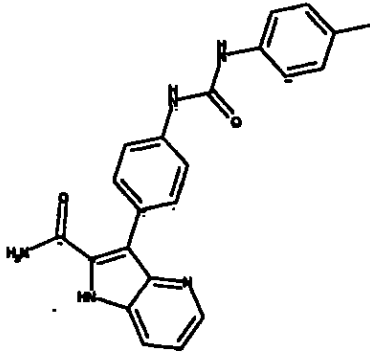
Temps de rétention (min) = 2,7

Exemple 87 : 3-{4-[3-(4-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide

SM: $m/z = 440$ (MH^+).

Temps de rétention (min) = 3,4

Exemple 88 : 3-[4-(3-p-Tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide

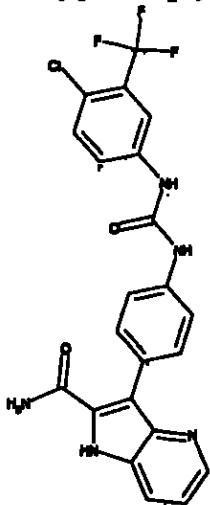


5

SM: $m/z = 386$ (MH^+).

Temps de rétention (min) = 3.

Exemple 89 : 3-[4-[3-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide

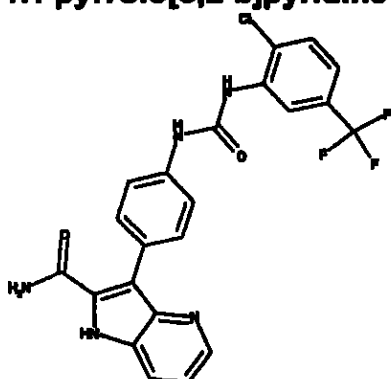


10

SM: $m/z = 474$ (MH^+).

Temps de rétention (min) = 3,6

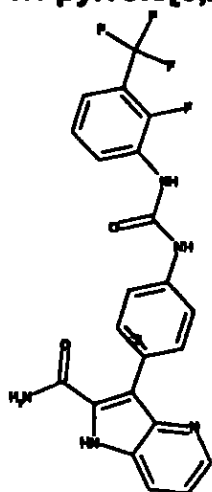
Exemple 90 : 3-{4-[3-(2-Chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide



SM: $m/z = 474$ (MH^+).

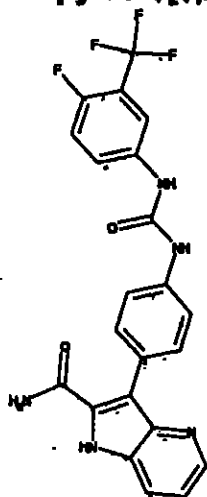
5 Temps de rétention (min) = 3,4

Exemple 91 : 3-{4-[3-(2-Fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide

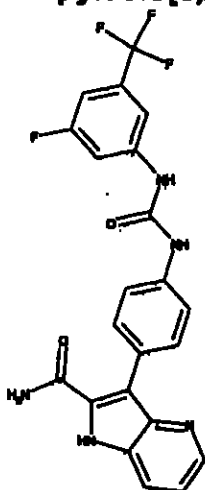


SM: $m/z = 458$ (MH^+).

10 Temps de rétention (min) = 3,4

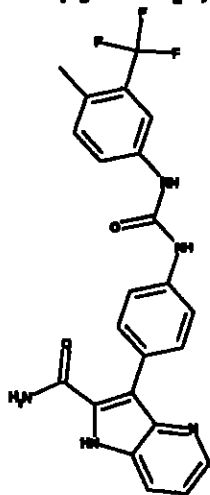
Exemple 92 : 3-{4-[3-(4-Fluoro)-3-trifluorométhyl-phényl]-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamideSM: $m/z = 458$ (MH^+).

5 Temps de rétention (min) = 3,4

Exemple 93 : 3-{4-[3-(3-Fluoro)-5-trifluorométhyl-phényl]-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide10 SM: $m/z = 458$ (MH^+).

Temps de rétention (min) = 3,5

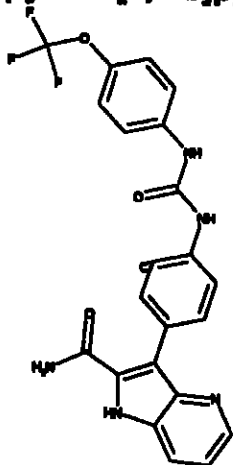
Exemple 94 : 3-{4-[3-(4-Méthyl-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide



SM: $m/z = 454 (MH^+)$.

5 Temps de rétention (min) = 3,5

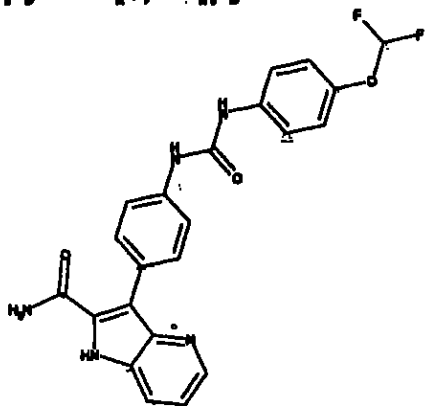
Exemple 95 : 3-{4-[3-(4-Trifluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide



SM: $m/z = 456 (MH^+)$.

10 Temps de rétention (min) = 3,5

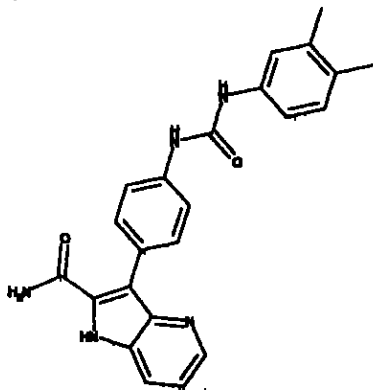
Exemple 96 : 3-{4-[3-(4-Difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide



SM: $m/z = 438$ (MH^+).

5 Temps de rétention (min) = 3,2

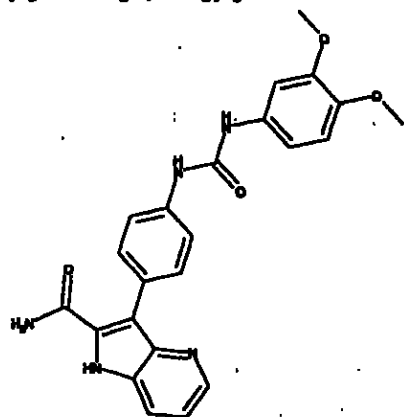
Exemple 97 : 3-{4-[3-(3,4-Diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide



SM: $m/z = 400$ (MH^+).

10 Temps de rétention (min) = 3,2

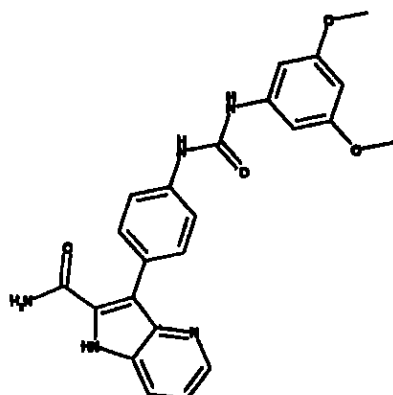
Exemple 98 : 3-{4-[3-(3,4-Diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide



SM: $m/z = 432$ (MH^+).

Temps de rétention (min) = 2,6

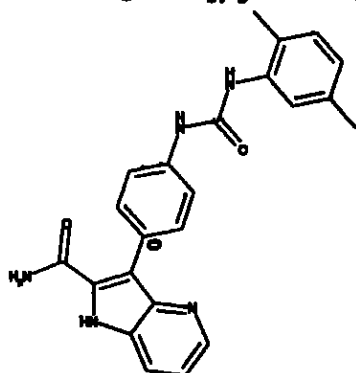
Exemple 99 : 3-{4-[3-(3,5-Diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide



5 SM: $m/z = 432$ (MH^+).

Temps de rétention (min) = 2,9

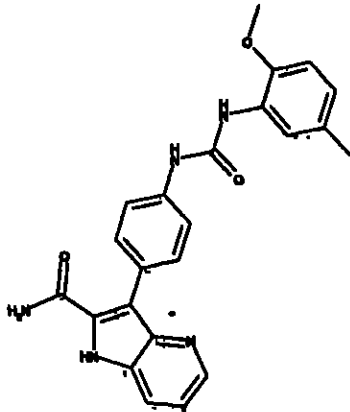
Exemple 100 : 3-{4-[3-(2,5-Diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide



10 SM: $m/z = 400$ (MH^+).

Temps de rétention (min) = 3,1

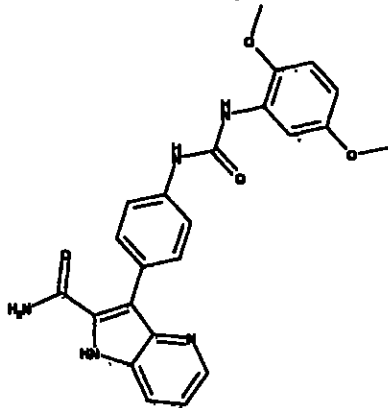
Exemple 101 : 3-{4-[3-(2-Méthoxy-5-méthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide



SM: $m/z = 416$ (MH^+).

5 Temps de rétention (min) = 3,1

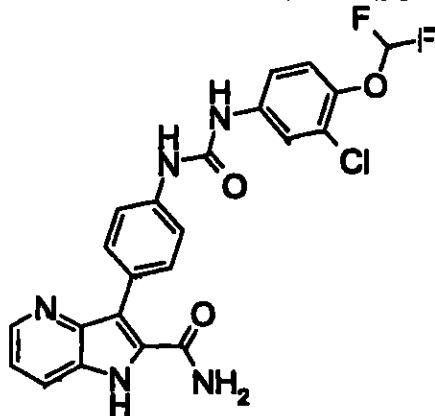
Exemple 102 : 3-{4-[3-(2,5-Diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide



SM: $m/z = 432$ (MH^+).

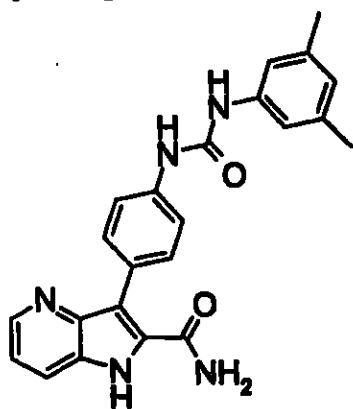
10 Temps de rétention (min) = 3

Exemple 103 : 3-{4-[3-(3-Chloro-4-difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide



SM: $m/z = 471$ (MH^+).

Exemple 104 : 3-{4-[3-(3,5-Diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide



5 SM: $m/z = 400$ (MH^+).

Détermination de l'activité des composés – Protocoles expérimentaux

1. KDR

L'effet inhibiteur des composés est déterminé dans un test de phosphorylation de substrat par l'enzyme KDR *in vitro* par une technique de scintillation (plaque 96 puits, NEN).

Le domaine cytoplasmique de l'enzyme KDR humaine a été cloné sous forme de fusion GST dans le vecteur d'expression baculovirus pFastBac. La protéine a été exprimée dans les cellules SF21 et purifiée à environ 60 % d'homogénéité.

15 L'activité kinase de KDR est mesurée dans 20 mM MOPS, 10 mM $MgCl_2$, 10 mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 2.5 mM EGTA, 10 mM b-glycérophosphate, pH = 7.2, en présence de 10 mM $MgCl_2$, 100 μM Na_3VO_4 , 1 mM NaF. 10 μl du composé sont ajoutés à 70 μl de tampon kinase contenant 100 ng d'enzyme KDR à 4°C. La réaction est lancée en ajoutant 20 μl de solution contenant
20 2 μg de substrat (fragment SH2-SH3 de la PLC γ exprimée sous forme de protéine de fusion GST), 2 μCi γ ^{33}P [ATP] et 2 μM ATP froid. Après 1 heure d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100 μl) de 200 mM EDTA. Le tampon d'incubation est retiré, et les puits sont lavés trois fois avec 300 μl de PBS. La radioactivité est mesurée dans chaque puits en
25 utilisant un compteur de radioactivité Top Count NXT (Packard).

Le bruit de fond est déterminé par la mesure de la radioactivité dans quatre puits différents contenant l'ATP radioactif et le substrat seul.

57

Un contrôle d'activité totale est mesuré dans quatre puits différents contenant tous les réactifs ($\gamma^{33}\text{P}$ -[ATP], KDR et substrat PLC γ) mais en l'absence de composé.

- 5 L'inhibition de l'activité KDR avec le composé de l'invention est exprimée en pourcentage d'inhibition de l'activité contrôle déterminée en l'absence de composé.

Le composé SU5614 (Calbiochem) (1 μM) est inclus dans chaque plaque comme contrôle d'inhibition.

2. Tie2

- 10 La séquence codante de Tie2 humain correspondant aux acides aminés du domaine intracellulaire 776-1124 a été générée par PCR en utilisant le cDNA isolé de placenta humain comme modèle. Cette séquence a été introduite dans un vecteur d'expression *baculovirus* pFastBacGT sous forme de protéine de fusion GST.

- 15 L'effet inhibiteur des molécules est déterminé dans un test de phosphorylation de PLC par Tie2 en présence de GST-Tie2 purifiée à environ 80% d'homogénéité. Le substrat est composé des fragments SH2-SH3 de la PLC exprimée sous forme de protéine de fusion GST.

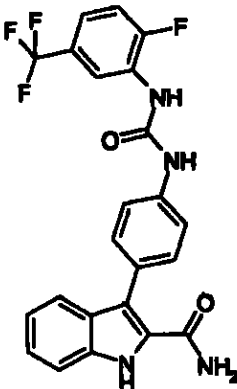
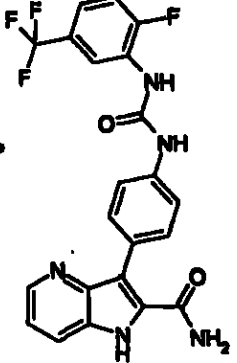
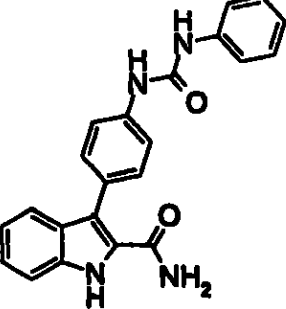
- 20 L'activité kinase de Tie2 est mesurée dans un tampon MOPS 20mM pH 7.2, contenant 10 mM MgCl_2 , 10 mM MnCl_2 , 1 mM DTT, 10 mM de glycérophosphate. Dans une plaque 96 puits FlashPlate maintenue sur glace, on dépose un mélange réactionnel composé de 70 μl de tampon kinase contenant 100 ng d'enzyme GST-Tie2 par puits. Ensuite 10 μl de la molécule à tester diluée dans du DMSO à une concentration de 10 % maximum sont ajoutés. Pour une concentration donnée, chaque mesure est effectuée en quatre exemplaires. La réaction est initiée en ajoutant 20 μl de solution contenant 2 μg de GST-PLC, 2 μM d'ATP froid et 1 μCi d' ^{33}P [ATP]. Après 1 heure d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100 μl) d'EDTA à 200 mM. Après élimination du tampon d'incubation, les puits sont lavés trois fois avec 300 μl de PBS. La radioactivité est mesurée sur un MicroBeta1450 Wallac.

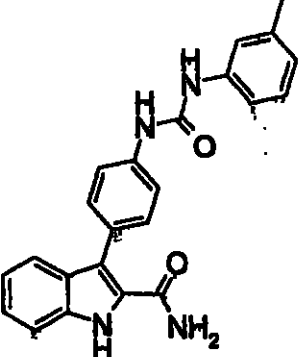
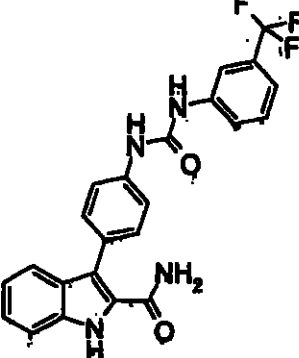
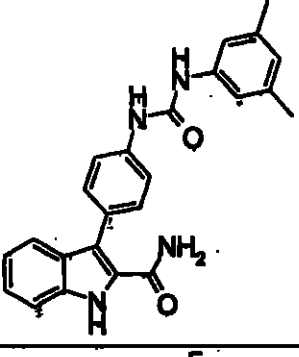
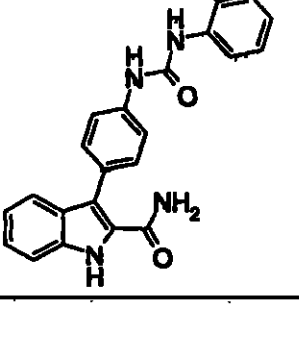
L'inhibition de l'activité Tie2 est calculée et exprimée en pourcentage d'inhibition par rapport à l'activité contrôle déterminée en l'absence de composé.

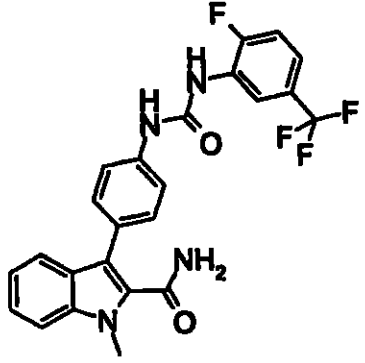
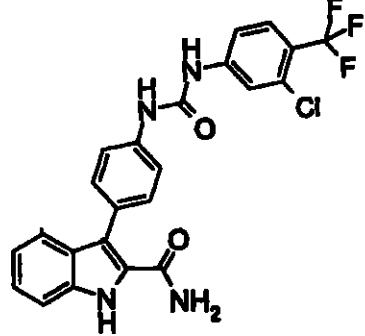
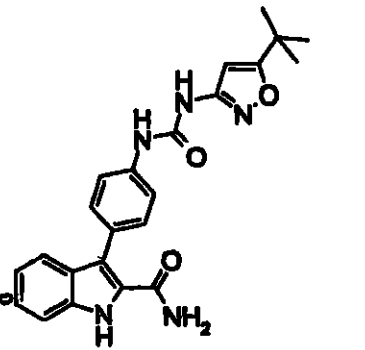
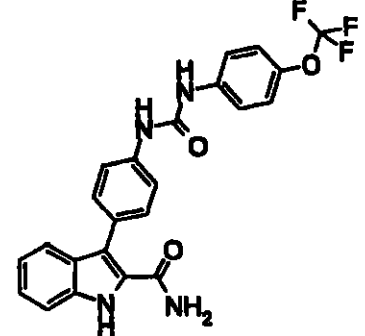
- 35 Les produits selon la présente invention présentent une IC50 pour KDR ou Tie2 ou les deux, en général, inférieure à 1 μM , et de préférence inférieure à

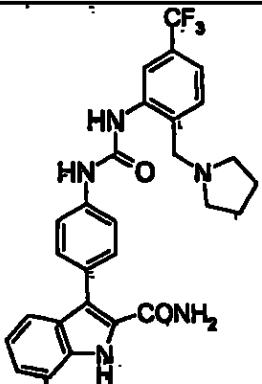
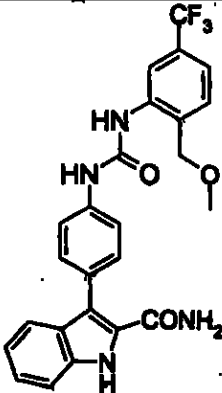
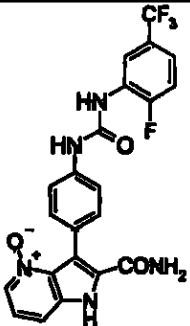
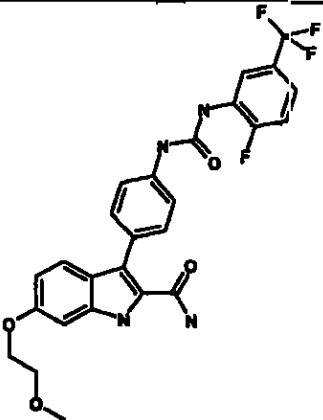
500nM, et encore plus préférentiellement inférieure à 100nM. Parmi ces produits, certains présentent une IC50 pour FAK, en général, inférieure à 1µM, et de préférence inférieure à 500nM, et encore plus préférentiellement inférieure à 100nM. Par exemple, le produit de l'exemple 10 a une valeur
5 IC50 de 303 nM pour FAK.

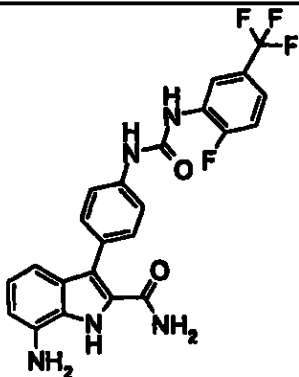
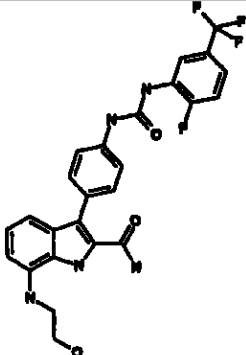
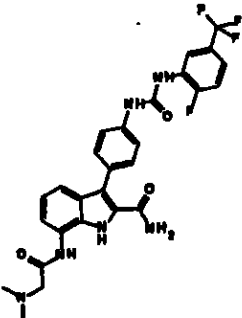
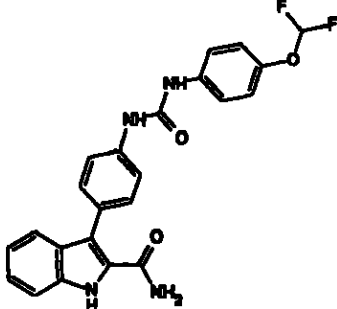
Résultats : Tableau 1

Structure	exemple	KDR	TIE2
		IC 50 (nM)	IC 50 (nM)
	1	35	3
	2	12	4
	3	1519	296

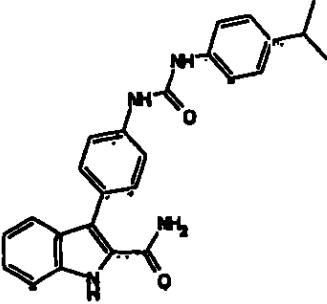
	4	181	19
	5	50	8
	6	47	16
	7	1753	142

	8	260	27
	9	138	17
	10	37	3
	11	153	105

	19	1894	220
	20	234	59
	21	195	32
	23	90	7

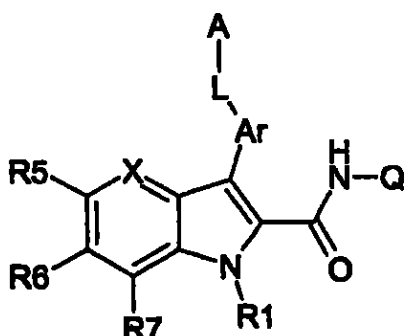
	30	31	7
	31	75	6
	32	144	28
	37	199	291

~~60~~
60

	53	153	151
---	----	-----	-----

REVENDICATIONS

1. Produit répondant à la formule (I) suivante :



Formule (I)

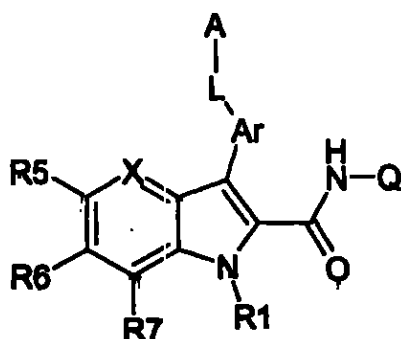
dans laquelle :

- 5 a) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué ;
- b) R1 est H ou alkyle, éventuellement substitué ;
- c) X est N ou N-oxyde ou CR¹² ;
- 10 d) L est sélectionné dans le groupe constitué par : liaison, CO, NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO, SO-NH, NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, CO-CH₂-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH;
- 15 e) R⁵, R⁶, R⁷, et R¹² sont chacun indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : H, halogène, CF₃, NO₂, R², CN, O(R²), OC(O)(R²), OC(O)N(R²)(R³), OS(O₂)(R²), N(R²)(R³), N=C(R²)(R³), N(R²)C(O)(R³), N(R²)C(O)O(R³), N(R⁴)C(O)N(R²)(R³), N(R²)C(O)R³N(R⁴)₂, NHC(O)R²N(R³)(R⁴), N(R⁴)C(S)N(R²)(R³), N(R²)C(S)R³N(R⁴)₂, NHC(S)R²N(R³)(R⁴), N(R²)S(O₂)(R³), OS(O₂)(R³), C(O)(R²), C(O)O(R²), C(O)N(R²)(R³), C(=N(R³))(R²), C(=N(OR³))(R²), S(R²), S(O)(R²), S(O₂)(R²), S(O₂)O(R²), S(O₂)N(R²)(R³) ; dans lequel chaque R², R³, R⁴ est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, alkylaryle, hétéroaryle, alkylhétéroaryle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, hétérocyclyle, alkylhétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué; dans lequel, lorsque R² et R³ sont simultanément présents sur l'un des R⁵, R⁶, R⁷,
- 20
- 25

et R12, ils peuvent être liés entre eux pour former un cycle comprenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S;

f) Q est choisi parmi H, CH₃ et cyclopropyle.

2. Produit selon la revendication 1 répondant à la formule (I) suivante :



Formule (I)

dans laquelle :

a) A et Ar sont tels que définis à la revendication 1 ;

b) R1 est tel que défini à la revendication 1 ;

c) X est N ou CR₁₂ ;

10 d) L est tel que défini à la revendication 1 ;

e) R5, R6, R7, et R12 sont chacun indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : H, halogène, CF₃, NO₂, R₂, CN, O(R₂), OC(O)(R₂), OC(O)N(R₂)(R₃), OS(O₂)(R₂), N(R₂)(R₃), N=C(R₂)(R₃), N(R₂)C(O)(R₃), N(R₂)C(O)O(R₃), N(R₄)C(O)N(R₂)(R₃),
15 N(R₄)C(S)N(R₂)(R₃), N(R₂)S(O₂)(R₃), OS(O₂)(R₃), C(O)(R₂), C(O)O(R₂), C(O)N(R₂)(R₃), C(=N(R₃))(R₂), C(=N(OR₃))(R₂), S(R₂), S(O)(R₂), S(O₂)(R₂), S(O₂)O(R₂), S(O₂)N(R₂)(R₃) ; dans lequel chaque R₂, R₃, R₄ sont tels que définis à la revendication 1 ;

f) Q est tel que défini à la revendication 1 .

20 3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que Q est H.

4. Produit selon la revendication 3, caractérisé en ce que :

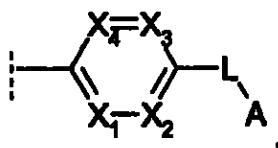
a) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué ;

b) R1 est H ;

25 c) X est CH ou N ; et

d) L est choisi parmi NH-SO₂ et NH-CO-NH.

5. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que Ar-L-A est :



- 5 dans lequel chaque X1, X2, X3 et X4 est indépendamment choisi parmi N et C-R11, dans lequel R11 est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, NO₂, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)S(O₂)(R3), C(O)(R2),
 10 C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2), S(O₂)N(R2)(R3).
6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce que R11 est sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, méthyle, NH₂, OCF₃, et CONH₂.
- 15 7. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R5, R6, R7 et R8 sont chacun indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, halogène, méthyle, OCH₃, OCF₃, OH, NH₂, NH(CH₂)₂OH, NH(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)COOH, O(CH₂)₂COOH, O(CH₂)₂NH(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)₂NH(CH₂)₂OH, pyridin-3-yl-carbonylamino-,
 20 2-(N,N-diéthylamino)-éthoxy, 3-(N,N-diéthylamino)-propoxy, 2-(pyrrolidin-1-yl)-éthoxy, 3-(pyrrolidin-1-yl)-propoxy, 2-(piperidin-1-yl)-éthoxy, 3-(piperidin-1-yl)-propoxy, 2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-éthoxy, 3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-propoxy, 2-(morpholin-4-yl)-éthoxy, 3-(morpholin-4-yl)-propoxy.
8. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que R5 et R7 sont indépendamment sélectionnés parmi H et F.
- 25 9. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que R6 est H.
10. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que L-A est choisi parmi NH-CO-NH-A, NH-SO₂-A, et NH-CO-CH₂-A.
- 30 11. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que A est sélectionné dans le groupe constitué par phényle, pyridyle,

b2
62

pyrimidyle, pyridazinyle, pyrazinyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, oxazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, et benzothiazolyle ; éventuellement substitué.

5 12. Produit selon la revendication 11, caractérisé en ce que A est choisi parmi phényle, pyrazolyle et isoxazolyle ; éventuellement substitué.

10 13. Produit selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisé en ce que A est substitué par un premier substituant sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, alkyle halogéné, alkylène, alkynyle, aryle, O-alkyle, O-cycloalkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-alkyle, S-cycloalkyle, S-Aryle, S-hétéroaryle, chacun étant éventuellement substitué par un substituant choisi parmi (C1-C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle.

15 14. Produit selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisé en ce que A est substitué par un deuxième substituant sélectionné dans le groupe constitué par F, Cl, Br, I, OH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8) CO(R9), (C1-C3)alkyle-OH, (C1-C3)alkyle-N(R8)(R9), (C1-C3)alkyle-(R10), (C1-C3)alkyle-COOH, N(R8)(R9), O-(C2-C4)alkyl-N(R8)(R9) ; dans lequel R8 et R9 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyleOH, (C1-C3)alkyleNH₂, (C1-C3)alkyleCOOM, (C1-C3)alkyleSO₃M ;
20 dans lequel lorsque R8 et R9 sont simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle comprenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S ; dans lequel M est H ou un cation de métal alcalin choisi parmi Li, Na et K ; et dans lequel R10 est H ou un hétérocycle non aromatique éventuellement substitué, comprenant 2 à 7 atomes de carbone,
25 et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.

15 15. Produit selon l'une quelconque des revendications 10 à 14, caractérisé en ce que A est phényle, pyrazolyle ou isoxazolyle substitué par halogène, en particulier F, (C1-C4)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné, en particulier CF₃, O-(C1-C4)alkyle, O-cycloalkyle, S-(C1-C4)alkyle, S-cycloalkyle, O-(C1-C4)alkyle
30 halogéné, S-(C1-C4)alkyle halogéné.

16. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que A est phényle substitué par 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 substituants sélectionnés dans le groupe constitué par alkyle, alkyle halogéné, alkylène,

- alkynyle, aryle, O-alkyle, O-cycloalkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-alkyle, S-cycloalkyle, S-Aryle, S-hétéroaryle ; chacun étant éventuellement substitué par un substituant choisi parmi (C1-C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle ; et F, Cl, Br, I, OH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8) CO(R9), (C1-C3)alkyle-OH, (C1-C3)alkyle-N(R8)(R9), (C1-C3)alkyle-(R10), (C1-C3)alkyle-COOH, N(R8)(R9), O-(C2-C4)alkyl-N(R8)(R9) ; dans lequel R8 et R9 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyleOH, (C1-C3)alkyleNH₂, (C1-C3)alkyleCOOM, (C1-C3)alkyleSO₃M ; dans lequel lorsque R8 et R9 sont simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle comprenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S ; dans lequel M est H ou un cation de métal alcalin choisi parmi Li, Na et K ; et dans lequel R10 est H ou un hétérocycle non aromatique éventuellement substitué, comprenant 2 à 7 atomes de carbone, et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.
17. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
- 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
 - 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
 - 3-{4-(3-Phényl-uréido)-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
 - 3-{4-(3-m-Tolyl-uréido)-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
 - 3-{4-(3-Trifluorométhyl-phényl-uréido)-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
 - 3-{4-(3,5-Diméthyl-phényl-uréido)-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
 - 3-{4-(2-Fluoro-phényl-uréido)-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
 - 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1-méthyl-1H-indole-2-carboxamide,
 - 3-{4-[3-(3-Chloro-4-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
 - 3-{4-[3-(5-tert-Butyl-Isoxazol-3-yl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
 - 3-{4-[3-(4-Trifluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
 - 3-{4-[3-(2-Méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
 - 3-{4-(2-Fluoro-5-Trifluorométhyl-benzenesulfonylamino)-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,

- 3-[4-(2,3-Dichloro-benzenesulfonylamino)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-Fluoro-5-méthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
5 3-{4-[3-(5-Diméthylamino-2-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(3-Diméthylamino-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-Pyrrolidin-1-ylméthyl-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
10 3-{4-[3-(2-Méthoxyméthyl-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-4-oxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-Méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
15 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-(2-méthoxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide,
20 3-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-hydroxy-1H-indole-2-carboxamide,
25 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-(2-hydroxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-7-nitro-1H-indole-2-carboxamide,
30 7-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-7-(2-hydroxy-éthylamino)-1H-indole-2-carboxamide,
7-(2-diméthylamino-acétylamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
35

- 3-{6-[3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-1H-indole-2-carboxamide,
5 3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(4-Trifluorométhylsulfanyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(4-DifluoroMéthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(3-Fluoro-4-méthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
10 3-{4-[3-(4-Chloro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(4-Diméthylamino-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(p-Tolyl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(4-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
15 3-{4-[3-(Thiophen-2-yl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-DifluoroMéthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(3-Méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(4-Méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(3-Bromo-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
20 3-{4-[3-(3-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(3-Chloro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(4-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(3-Éthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
3-{4-[3-(4-Isopropyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
25 3-{4-[3-(5-Méthyl-2-Trifluorométhyl-furan-3-yl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
5-fluoro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
6-fluoro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
30 2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-méthylcarbonylamino]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide
3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-3-fluoro-phényl}-1H-indole-2-carboxamide
35 3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-3-méthyl-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,

- 4-méthoxy-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide
- 5-méthoxy-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide, 5-nitro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 5 5-trifluorométhoxy-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 7-(2-morpholin-1-yléthoxy)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 10 7-(2-pyrrolidin-1-yléthoxy)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 7-(3-pyridin-3-ylcarbonylamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 7-(3-méthoxy-ethylamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 15 7-hydroxy-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 7-méthoxy-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 20 6-(2-morpholin-1-yléthoxy)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(2-fluoro-4-hydroxy-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-chloro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 25 7-(2-morpholin-1-yléthoxy)-3-{4-[3-(4-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 7-(2-morpholin-1-yléthoxy)-3-{4-[3-(4-méthyl-3-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 30 3-{4-[3-(4-(pyrrolidin-1-ylméthoxy)-3-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-(4-méthylpiperazin-1-ylméthyl)-3-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(2-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
- 35

- 3-{4-[3-(2-Méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
5 3-{4-[3-(3-o-Tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(3-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(3-Méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
10 3-{4-[3-(3-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(3-m-Tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(4-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
15 3-{4-[3-(4-Méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(4-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(p-Tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
20 3-{4-[3-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-Chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-Fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
25 3-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(3-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
30 3-{4-[3-(4-Méthyl-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(4-Trifluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(4-Difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-
35 2-carboxamide,

- 3-{4-[3-(3,4-Diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(3,4-Diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
5 3-{4-[3-(3,5-Diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2,5-Diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(2-Méthoxy-5-méthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
10 3-{4-[3-(2,5-Diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
3-{4-[3-(3-Chloro-4-difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
15 3-{4-[3-(3,5-Diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide.

18. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du :

- 20 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide.

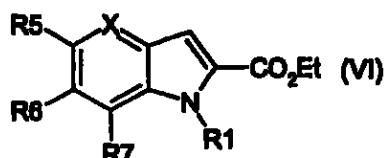
19. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce qu'il est sous forme :

- 1) non chirale, ou
2) racémique, ou
25 3) enrichie en un stéréo-isomère, ou
4) enrichie en un énantiomère ;

et en ce qu'il est éventuellement salifié.

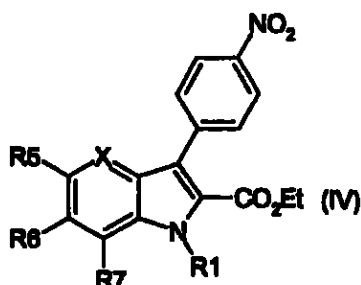
20. Procédé de préparation des produits de formule générale (I) tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce que un produit de formule
30 générale (VI) suivante :

110



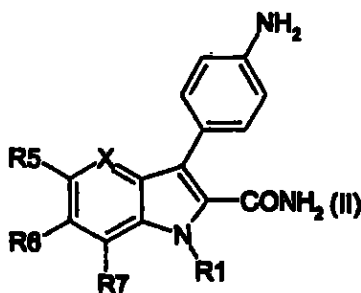
subit les étapes suivantes :

- halogénéation en position 3, puis
- couplage de Suzuki en position 3, pour obtenir un produit de formule générale (IV) suivante :



, puis

- réduction du groupe nitro-phényle en amino-phényle en position 3 et amidation de l'ester en position 2, ou, amidation de l'ester en position 2 et réduction du groupe nitro-phényle en amino-phényle en position 3, pour obtenir le produit de formule générale (II) suivante :



, puis.

- acylation du groupe amino-phényle en position 3.

21. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un produit de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du produit de formule (I).

22. Composition pharmaceutique comprenant un produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

23. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, comme agent inhibiteur d'une réaction catalysée par une kinase.
24. Utilisation selon la revendication 23, d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, caractérisée en ce que la kinase est choisie parmi KDR, Tie2, Aurora1, Aurora2, FAK, PDGFR, FLT1, FGFR, VEGF-R1 et VEGF-R3.
- 5 25. Utilisation selon la revendication 24, d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, caractérisée en ce que la kinase est choisie parmi KDR et Tie2.
- 10 26. Utilisation selon la revendication 24, d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, comme agent inhibiteur de plusieurs réactions catalysées par des kinases choisies parmi KDR, Tie2, Aurora1, Aurora2, FAK, PDGFR, FLT1, FGFR, VEGF-R1 et VEGF-R3.
- 15 27. Utilisation selon la revendication 26, d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, caractérisée en ce que les kinases sont KDR et Tie2, ou KDR, Tie2 et FAK.
28. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.
29. Utilisation selon la revendication 28, caractérisée en ce que l'état pathologique est le cancer.
- 20 30. Utilisation selon la revendication 28, caractérisée en ce que l'état pathologique est une maladie liée à une dérégulation de l'angiogénèse telle que le psoriasis, l'inflammation chronique, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'arthrite rhumatoïde, la rétinopathie diabétique, le sarcome de Kaposi, l'hémoanglome infantile.
- 25 31. A titre de produits intermédiaires, les produits de formule générale (VI), (IV) et (II), tels que définis à la revendication 19, avec R1, R5, R6, R7 et X tels que définis à la revendication 1.

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(10) Número de publicación
internacional

(43) Fecha de publicación internacional
15 Junio 2006 (15.06.2006)

PCT

WO 2006/061493 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01) A61K 31/407 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)

(21) Número de solicitud Internacional:

PCT/FR2005/003003

(22) Fecha de presentación Internacional:

2 Diciembre 2005 (02.12.2005)

(25) Idioma de la presentación:

Francés

(26) Idioma de la publicación:

Francés

(30) Datos de prioridad:

0412966 6 Diciembre 2004 (06.12.2004) FR
60/650,465 7 Febrero 2005 (07.02.2005) FR

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
EE.UU.): AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 Avenue
Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
HALLEY, Frank [FR/FR]; 3 Rue De La Mare Adam, F-
92370 Chaville (FR). SOUAILLE, Catherine [FR/FR]; 12
Avenue Jean Bouin, F-94600 Choisy Le Roi (FR).
TABART, Michel [FR/FR]; 3 Rue Paul Langevin, F-91290
La Norville (FR). BACQUE, Eric [FR/FR]; 123 Allée De La
Clairière, F-91190 Gif Sur Yvette (FR). VIVIANI, Fabrice
[FR/FR]; 46 Rue Jules Fossier, F-95380 Louvres (FR).
RONAN, Baptiste [FR/FR]; 15 Allée Des Noisetiers, F-
92140 Clamart (FR). LETALLEC, Jean-Philippe

[FR/FR]; 136 Boulevard De L'hôpital, F-75013 Paris (FR).
FILOCHE-ROMME, Bruno [FR/FR]; 9 Avenue De
Ceinture, F-94000 Creteil (FR).

(74) Agente : ROUSSEAU, Plerick; Aventis Pharma S.A.,
Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron, F-92165
Antony Cedex (FR).

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

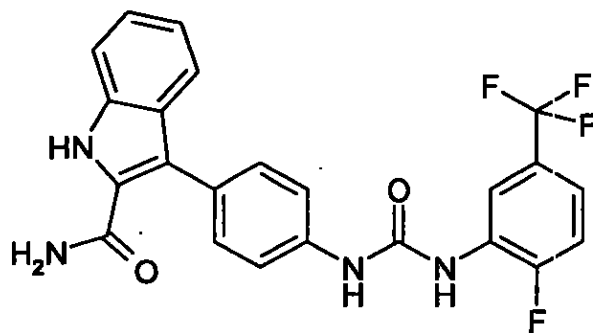
(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE,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

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: INDOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PROCEDIMIENTO DE
FABRICACIÓN Y UTILIZACIÓN



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere
particularmente a la preparación de indoles
sustituídos, a las composiciones que los contienen, a
su procedimiento de preparación, y a su utilización
como medicamento, en particular como agentes
anticancerígenos. Fórmula (I).

WO 2006/0061493 A1

68
68

INDOLES SUSTITUIDOS. COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN.
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN Y UTILIZACIÓN

La presente invención se refiere principalmente a nuevos compuestos químicos, particularmente a nuevos indoles sustituidos, a las composiciones que los contienen, y a su utilización como medicamentos.

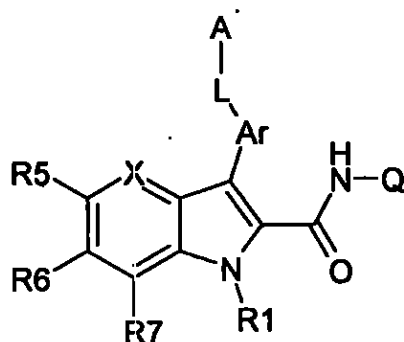
Más particularmente, la invención se refiere a nuevos indoles y 4-aza-indoles específicos que presentan una actividad anticancerosa, por medio de la modulación de la actividad de ciertas quinasas.

Hasta ahora, la mayor parte de los compuestos comerciales utilizados en quimioterapia presentan problemas importantes de efectos secundarios y de tolerancia para los pacientes. Estos efectos se podrían limitar si los medicamentos utilizados actuaran selectivamente sobre las células cancerosas, con la exclusión de las células sanas. Una de las soluciones para limitar los efectos indeseables de una quimioterapia podría consistir por tanto en la utilización de medicamentos que actúan sobre las rutas metabólicas o los elementos constitutivos de estas rutas, expresados mayoritariamente en las células cancerosas, y que no estarían expresados o estarían poco expresados en las células sanas.

Las proteína-quinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilos de restos específicos de proteínas tales como los restos de tirosina, serina o treonina. Tales fosforilaciones pueden modificar en gran medida la función de las proteínas; así, las proteína-quinasas desempeñan un papel importante en la regulación de una gran variedad de procesos celulares, incluyendo principalmente el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular, la migración celular o la supervivencia celular. Entre las diferentes funciones celulares en las que está implicada la actividad de una proteína-quinasa, algunas representan dianas atractivas para tratar las enfermedades cancerosas así como otras enfermedades.

Así, uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar composiciones que tienen una actividad anticancerosa, actuando en particular frente a ciertas quinasas. Entre las quinasas para las que se busca una modulación de la actividad, son preferidas KDR y Tie2.

Los productos que son objeto de la presente invención responden a la siguiente fórmula (I):

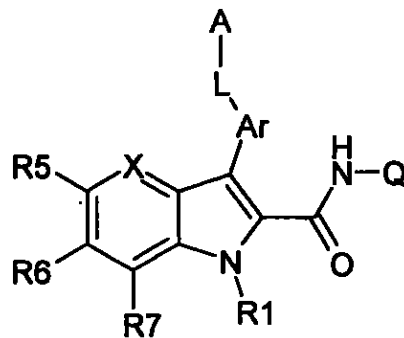


Fórmula (I)

en la que:

- a) A y Ar se seleccionan independientemente del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido;
- 5 b) R1 es H o alquilo, eventualmente sustituido;
- c) X es N o N-óxido o CR¹²;
- d) L se selecciona del grupo constituido por: enlace, CO, NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO, SO-NH, NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, CO-CH₂-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH;
- 10 e) R5, R6, R7, y R12 se selecciona cada uno independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, CF₃, NO₂, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R2)C(O)R3N(R4)₂, NHC(O)R2N(R3)(R4), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)C(S)R3N(R4)₂, NHC(S)R2N(R3)(R4), N(R2)S(O₂)(R3), OS(O₂)(R3), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2), S(O₂)N(R2)(R3); en el cual cada R2, R3, R4 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquilenos, alquinilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heterociclilo, alquilheterociclilo, alquilo sustituido, alquilenos sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido; en el cual, cuando R2 y R3 están simultáneamente presentes sobre uno de los R5, R6, R7, y R12, pueden estar unidos entre ellos para formar un ciclo que comprende de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S;
- 20 f) Q se selecciona entre H, CH₃ y ciclopropilo.

Los productos preferidos de la fórmula (I) responden a la siguiente definición:

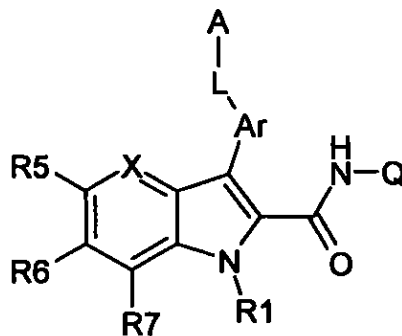


Fórmula (I)

en la que:

- a) A y Ar son como se han definido anteriormente;
- 5 b) R1 es como se ha definido anteriormente;
- c) X es N o CR¹²;
- d) L es como se ha definido anteriormente;
- e) R5, R6, R7, y R12 se selecciona cada uno independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, CF₃, NO₂, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2),
- 10 OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)S(O₂)(R3), OS(O₂)(R3), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2), S(O₂)N(R2)(R3); en el
- 15 f) Q es como se ha definido anteriormente.

Los productos de la fórmula (I) más preferidos responden a la siguiente definición:



Fórmula (I)

en la que:

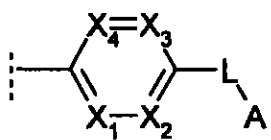
- 20 a) A y Ar se seleccionan independientemente del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido;
- b) R1 es H;
- c) X es CH o N;
- d) L se selecciona entre NH-SO₂ y NH-CO-NH;

e) R5, R6, R7, y R12 se selecciona cada uno independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, CF₃, NO₂, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)S(O₂)(R3), OS(O₂)(R3), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2), S(O₂)N(R2)(R3); en el cual cada R2, R3, R4 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquileo, alquinilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heterocicilo, alquilheterocicilo, alquilo sustituido, alquileo sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicilo sustituido; en el cual, cuando R2 y R3 están simultáneamente presentes sobre uno de los R5, R6, R7, y R12, pueden estar unidos entre ellos para formar un ciclo que puede contener eventualmente uno o varios heteroátomos seleccionados entre O, N y S;

f) Q es H.

Los productos según la invención tienen un sustituyente Q que es preferiblemente H.

En los productos de la fórmula (I), Ar-L-A es ventajosamente:



en el cual cada X1, X2, X3 y X4 se selecciona independientemente entre N y C-R11, en el cual R11 se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, NO₂, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)C(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)S(O₂)(R3), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2), S(O₂)N(R2)(R3).

Los sustituyentes R11 preferidos se seleccionan del grupo constituido por H, F, Cl, metilo, NH₂, OCF₃, y CONH₂.

Los sustituyentes R5, R6, R7 y R8 preferidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por H, halógeno, metilo, OCH₃, OCF₃, OH, NH₂, NH(CH₂)₂OH, NH(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)COOH, O(CH₂)₂COOH, O(CH₂)₂NH(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)₂NH(CH₂)₂OH, piridin-3-il-carbonilamino-, 2-(N,N-dietilamino)-etoxi, 3-(N,N-dietilamino)-propoxi, 2-(pirrolidin-1-il)-etoxi, 3-(pirrolidin-1-il)-propoxi, 2-(piperidin-1-il)-etoxi, 3-(piperidin-1-il)-propoxi, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi, 2-(morfolin-4-il)-etoxi, 3-(morfolin-4-il)-propoxi.

R5 y R7 se seleccionan ventajosamente entre H y F.

R6 es preferiblemente H.

Los sustituyentes L-A preferidos se seleccionan entre NH-CO-NH-A, NH-SO₂-A, y NH-CO-CH₂-A. Se obtiene una combinación particularmente eficaz cuando L-A es NHCONH-A.

Los productos conforme a la invención tienen preferiblemente un sustituyente A que se selecciona del grupo constituido por fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo; eventualmente sustituido.

De manera más preferida, A se selecciona entre fenilo, pirazolilo e isoxazolilo; eventualmente sustituido.

El sustituyente A está muy ventajosamente sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilo, alquilo halogenado, alquilenilo, alquinilo, arilo, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, estando cada uno de ellos eventualmente sustituido con un sustituyente elegido entre alquilo (C1-C3), halógeno, O-alquilo (C1-C3). El sustituyente A está preferiblemente sustituido con un segundo sustituyente seleccionado del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8) CO(R9), alquilo (C1-C3)-OH, alquilo (C1-C3)-N(R8)(R9), alquilo (C1-C3)-(R10), alquilo (C1-C3)-COOH, N(R8)(R9), O-alquilo (C2-C4)-NR₈R₉; en el cual R8 y R9 se seleccionan independientemente entre H, alquilo (C1-C3), alquilo (C1-C3)-OH, alquilo (C1-C3)-NH₂, alquilo (C1-C3)-COOM, alquilo (C1-C3)-SO₃M; en el cual cuando R8 y R9 son simultáneamente diferentes de H, pueden estar unidos entre ellos para formar un ciclo que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O; en el cual M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K; y en el cual R10 es H o un heterociclo no aromático eventualmente sustituido, que comprende 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

Los sustituyentes A particularmente preferidos se seleccionan entre fenilo, pirazolilo e isoxazolilo; estando dichos sustituyentes A preferiblemente sustituidos con halógeno (en particular F), alquilo (C1-C4), alquilo (C1-C3) halogenado (en particular CF₃), O-alquilo (C1-C4), O-cicloalquilo, S-alquilo (C1-C4), S-cicloalquilo, O-alquilo (C1-C4) halogenado, y S-alquilo (C1-C4) halogenado.

Un sustituyente A preferido es un fenilo sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo, alquilo halogenado, alquilenilo, alquinilo, arilo, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-

cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo; estando cada uno eventualmente sustituido con un sustituyente elegido entre alquilo (C1-C3), halógeno, O-alquilo (C1-C3); y F, Cl, Br, I, OH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8) CO(R9), alquilo (C1-C3)-OH, alquilo (C1-C3)-N(R8)(R9), alquilo (C1-C3)-(R10), alquilo (C1-C3)-COOH, N(R8)(R9),
 5 O-alquilo (C2-C4)-N(R8)(R9); en el cual R8 y R9 se seleccionan independientemente entre H, alquilo (C1-C3), alquilo (C1-C3)-OH, alquilo (C1-C3)-NH₂, alquilo (C1-C3)-COOM, alquilo (C1-C3)-SO₃M; en el cual cuando R8 y R9 son simultáneamente diferentes de H, pueden estar unidos entre ellos para formar un ciclo que comprende de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; en el cual M es H o un catión de
 10 metal alcalino elegido entre Li, Na y K; y en el cual R10 es H o un heterociclo no aromático eventualmente sustituido, que comprende 2 a 7 átomos de carbono, y 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

Los productos de los ejemplos 1 a 104 son ventajosamente objetos de la presente invención.

15 Un producto conforme a la invención se podrá presentar bajo la forma:

- 1) no quiral, o
- 2) racémica, o
- 3) enriquecida en un estereoisómero, o
- 4) enriquecida en un enantiómero;

20 y podrá estar eventualmente salificado.

Un producto conforme a la invención podrá ser utilizado para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico, en particular un cáncer, o una enfermedad ligada a una desregulación de la angiogénesis tal como la psoriasis, la inflamación crónica, la degeneración macular ligada a la edad, la artritis reumatoide, la
 25 retinopatía diabética, el sarcoma de Kaposi, el hemangioma infantil.

La presente invención se refiere también a las composiciones terapéuticas que comprenden un producto según la invención, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable según el modo de administración elegido. La composición farmacéutica se puede presentar bajo la forma sólida, líquida o de
 30 liposomas.

Entre las composiciones sólidas se pueden citar los polvos, las cápsulas, los comprimidos. Entre las formas orales se pueden incluir también las formas sólidas protegidas frente al medio ácido del estómago. Los soportes utilizados para las formas sólidas están constituidos principalmente de soportes minerales como los fosfatos, los
 35 carbonatos o soportes orgánicos como la lactosa, las celulosas, el almidón o los polímeros. Las formas líquidas están constituidas por soluciones, suspensiones o

dispersiones. Contienen como soporte dispersivo o bien el agua, o bien un disolvente orgánico (etanol, NMP u otros) o mezclas de agentes tensioactivos y disolventes o de agentes complejantes y disolventes.

5 Las formas líquidas serán, preferiblemente, inyectables y por ello tendrán una formulación aceptable para tal utilización.

Las vías de administración por inyección aceptables incluyen las vías intravenosa, intra-peritoneal, intramuscular, y subcutánea, siendo habitualmente preferida la vía intravenosa.

10 La dosis administrada de los compuestos de la invención será adaptada por el médico en función de la vía de administración al paciente y del estado de este último.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o en mezcla con otros anticancerosos. Entre las asociaciones posibles se pueden citar:

- los agentes alquilantes y principalmente la ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, clorambucilo, busulfano, tiolepa, prednimustina, carmustina, lomustina, semustina, esteptozotocina, decarbazina, temozolomida, procarbazina y hexametilmelamina
- 15 • los derivados del platino como principalmente el cisplatino, carboplatino u oxaliplatino
- los agentes antibióticos como principalmente la bleomicina, la mitomicina, la dactinomicina
- 20 • los agentes antimicrotúbulos como principalmente la vinblastina, la vincristina, la vindesina, la vinorelbina, los taxoides (paclitaxel y docetaxel)
- las antraciclinas como principalmente la doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona, losoxantrona
- 25 • los inhibidores de las topoisomerasas de los grupos I y II tales como el etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecan, topotecan y tomudex
- las fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, UFT, floxuridina
- los análogos de citidina tales como la 5-azacitidina, la citarabina, la gemcitabina, la 6-mercaptopurina, la 6-tioguanina
- 30 • los análogos de adenosina tales como la pentostatina, la citarabina o el fosfato de fludarabina
- el metotrexato y el ácido folínico
- las enzimas y compuestos diversos tales como la L-asparaginasa, hidroxiurea, ácido trans-retinoico, la suramina, la dexrazoxana, amifostina, herceptina así como las hormonas estrógenas, andrógenas
- 35 • los agentes anti vasculares tales como los derivados de la combretastatina o de la colchicina y sus profármacos.

Es igualmente posible asociar a los compuestos de la presente invención con un tratamiento por radiaciones. Estos tratamientos pueden ser administrados simultáneamente, separadamente, secuencialmente. El tratamiento será adaptado por el médico en función del enfermo a tratar.

5 Los productos de la invención son útiles como agentes inhibidores de ciertas quinasas. KDR, Tie2, Aurora1, Aurora2, FAK, PDGFR, FLT1, FGFR, y VEGF-R3 son quinasas para las cuales los productos de la invención serán particularmente útiles como inhibidores. Entre estas quinasas, son preferidas KDR y Tie2. Entre los productos de la invención, los productos de la fórmula general (I) en la que X es un
10 átomo de nitrógeno, son preferidos como inhibidores de KDR, Tie2 y FAK.

Las razones por las que son elegidas estas últimas quinasas se dan a continuación:

KDR

KDR (receptor del dominio de inserción quinasa) denominado también VEGF-
15 R2 (receptor 2 del factor de crecimiento vascular endotelial), se expresa esencialmente en las células endoteliales. Este receptor fija el factor de crecimiento angiogénico VEGF, y sirve así de mediador a una señal de transducción a través de la activación de su dominio quinasa intracelular. La inhibición directa de la actividad quinasa de VEGF-R2 permite reducir el fenómeno de angiogénesis en presencia de VEGF
20 exógeno (Vascular Endothelial Growth Factor: factor de crecimiento vascular endotelial) (Strawn *et al.*, *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Se ha demostrado este proceso principalmente con la ayuda de mutantes de VEGF-R2 (Millauer *et al.*, *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.1615-1620). El receptor VEGF-R2 parece no tener ninguna otra función en el adulto más que la ligada a la actividad
25 angiogénica del VEGF. Por consiguiente, un inhibidor selectivo de la actividad quinasa del VEGF-R2 no debería tener más que escasa toxicidad.

Además de este papel central en el proceso dinámico angiogénico, los resultados recientes dan a entender que la expresión de VEGF contribuye a la supervivencia de las células tumorales después de la quimioterapia y radioterapia,
30 señalando la sinergia potencial de los inhibidores de KDR con otros agentes (Lee *et al.* *Cancer Research*, 2000, vol. 60, p.5565-5570).

Tie2

Tie-2 (TEK) es un miembro de una familia de receptores de tirosina-quinasa, expresado esencialmente en las células endoteliales. Tie2 es el primer receptor con
35 actividad tirosina-quinasa del que se conoce a la vez el agonista (angiopoyetina 1 o Ang1) que estimula la autofosforilación del receptor y la señalización celular [S. Davis

y al (1996) *Cell* 87, 1161-1169] y el antagonista (angiopoyetina 2 o Ang2) [P.C. Maisonpierre et al. (1997) *Science* 277, 55-60]. La angiopoyetina 1 puede tener sinergia con el VEGF en los últimos estadios de la neo-angiogénesis [Asahara T. *Circ. Res.* (1998) 233-240]. Las experiencias de *knock-out* y las manipulaciones transgénicas de la expresión de Tie2 o de Ang1 llevan a que los animales presenten defectos de vascularización [D.J. Dumont y al (1994) *Genes Dev.* 8, 1897-1909 y C. Suri (1996) *Cell* 87, 1171-1180]. La unión de Ang1 a su receptor lleva a la autofosforilación del dominio quinasa de Tie2 que es esencial para la neovascularización así como para el reclutamiento y la interacción de los vasos sanguíneos con los pericitos y las células musculares lisas; estos fenómenos contribuyen a la maduración y estabilidad de los vasos sanguíneos formados de nuevo [P.C. Maisonpierre y al (1997) *Science* 277, 55-60]. Lin y al (1997) *J. Clin. Invest.* 100, 8: 2072-2078 y Lin P. (1998) *PNAS* 95, 8829-8834, han demostrado una inhibición del crecimiento y de la vascularización tumoral, así como una disminución de las metástasis de pulmón, en las infecciones adenovirales o inyecciones del dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en los modelos de xenografías de tumor de mama y de melanoma.

Los inhibidores de Tie2 pueden ser utilizados en las situaciones en que se hace una neovascularización de forma inapropiada (es decir en la retinopatía diabética, inflamación crónica, psoriasis, sarcoma de Kaposi, neovascularización crónica debida a la degeneración macular, artritis reumatoide, hemangioma infantil y cánceres).

FAK

FAK (quinasa de adhesión focal) es una tirosina-quinasa citoplásmica que desempeña un papel importante en la transducción de la señal transmitida por las integrinas, familia de receptores heterodiméricos de la adhesión celular. La FAK y las integrinas están localizadas en las estructuras perimembranales llamadas placas de adherencia. Se ha demostrado en numerosos tipos celulares que la activación de FAK así como su fosforilación sobre los restos de tirosina y en particular su autofosforilación sobre la tirosina 397 eran dependientes de la unión de las integrinas con sus ligandos extracelulares y por tanto inducidas en la adhesión celular [Kornberg L, et al. *J. Biol. Chem.* 267(33): 23439-442, (1992)]. La autofosforilación sobre 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]. Src puede entonces fosforilar a FAK sobre la tirosina 925, reclutando así la proteína adaptadora Grb2 e induciendo en ciertas

células la activación de la ruta ras y MAP-Quinasa 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 and Hunter, J. Biol. Chem. 272:13189-13195, 1997]. La activación de FAK puede inducir también la vía de señalización jun NH2-terminal quinasa (JNK) y dar como resultado la progresión de las células hacia la fase G1 del ciclo celular [Oktay *et al.*, J. Cell. Biol. 145:1461-1469, 1999]. La fosfatidilinositol-3-OH-quinasa (PI3-quinasa) se une también a la FAK sobre la tirosina 397 y esta interacción podría ser necesaria para la activación de PI3-quinasa [Chen and 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 diferentes sustratos como la paxilina y p130CAS en los fibroblastos [Vuori *et al.* Mol. Cell. Biol. 16: 2606-2613, 1996].

Los resultados de numerosos estudios sostienen la hipótesis de que los inhibidores de la FAK podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer. Los estudios han sugerido que la FAK puede desempeñar un papel importante en la proliferación y/o en la supervivencia celular *in vitro*. Por ejemplo, en las células CHO, ciertos autores han demostrado que la sobreexpresión de p125FAK lleva a una aceleración de la transición G1 a S, dando a entender que p125FAK favorece 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 los oligonucleótidos anti-sentido de FAK pierden su adhesión y entran en apoptosis (Xu *y al.* Cell Growth Differ. 4:413-418, 1996). Se ha demostrado igualmente que la FAK promueve la migración de las células *in vitro*. Así, los fibroblastos deficientes para la expresión de FAK (ratones noqueados (knockout) para FAK) presentan una morfología redondeada, deficiencias de migración celular en respuesta a señales quimiotácticas y estos defectos se suprimen mediante una reexpresión de FAK [DJ. Sieg *et al.*, J. Cell Science. 112:2677-91, 1999]. La sobreexpresión del dominio C-terminal de FAK (FRNK) bloquea el estiramiento de las células adherentes y reduce la migración celular *in vitro* [Richardson A. and Parsons J.T. Nature. 380:538-540, 1996]. La sobreexpresión de FAK en las células CHO, COS o en las células de astrocitoma humano favorece la migración de las células. La implicación de FAK en la promoción de la proliferación y de la migración de las células en numerosos tipos celulares *in vitro*, sugiere el papel potencial de FAK en los procesos neoplásicos. Un estudio reciente ha demostrado de forma efectiva el aumento de la proliferación de las células tumorales *in vivo* después de la inducción de la expresión de FAK en las 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, estudios

immunohistoquímicos de biopsias humanas han demostrado que la FAK estaba sobreexpresada en los cánceres de próstata, de mama, del tiroides, de colon, de melanoma, de cerebro y de pulmón, estando el nivel de expresión de FAK directamente correlacionado con los tumores que presentan 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].

Definiciones

El término « halógeno » hace referencia a un elemento elegido entre F, Cl, Br, y I.

El término « alquilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetil-propilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-etil-butilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, heptilo, 1-etilpentilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, y dodecilo son ejemplos de sustituyente alquilo.

El término « alquileno » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene una o varias insaturaciones, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes etilenilo, 1-metiletilenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, Z-1-metilprop-1-enilo, E-1-metilprop-1-enilo, Z-1,2-dimetil-prop-1-enilo, E-1,2-dimetilprop-1-enilo, but-1,3-dienilo, 1-metilidenil-prop-2-enilo, Z-2-metilbut-1,3-dienilo, E-2-metilbut-1,3-dienilo, 2-metil-1-metilidenilprop-2-enilo, undec-1-enilo y undec-10-enilo son ejemplos de sustituyente alquileno.

El término « alquinilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene al menos dos insaturaciones llevadas por un par de átomos de carbono vecinos, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes etinilo; prop-1-inilo; prop-2-inilo; y but-1-inilo son ejemplos de sustituyente alquinilo.

El término « arilo » hace referencia a un sustituyente aromático mono- o policíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los sustituyentes fenilo, naft-1-ilo; naft-2-ilo; antracen-9-ilo; 1,2,3,4-tetrahidronaft-5-ilo; y 1,2,3,4-tetrahidronaft-6-ilo son ejemplos de sustituyente arilo.

El término « heteroarilo » hace referencia a un sustituyente heteroaromático mono- o policíclico que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Los sustituyentes pirrol-1-ilo; pirrol-2-ilo; pirrol-3-ilo; furilo; tienilo; imidazolilo; oxazolilo; tiazolilo; isoxazolilo; isotiazolilo; 1,2,4-triazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; tetrazolilo;

piridilo; pirimidilo; pirazinilo; 1,3,5-triazinilo; indolilo; benzo[b]furilo; benzo[b]tienilo; indazolilo; bencimidazolilo; azaindolilo; quinoleilo; isoquinoleilo; carbazolilo; y acridilo son ejemplos de sustituyente heteroarilo.

5 El término « heteroátomo » hace referencia aquí a un átomo al menos divalente, diferente de carbono. N; O; S; y Se son ejemplos de heteroátomo.

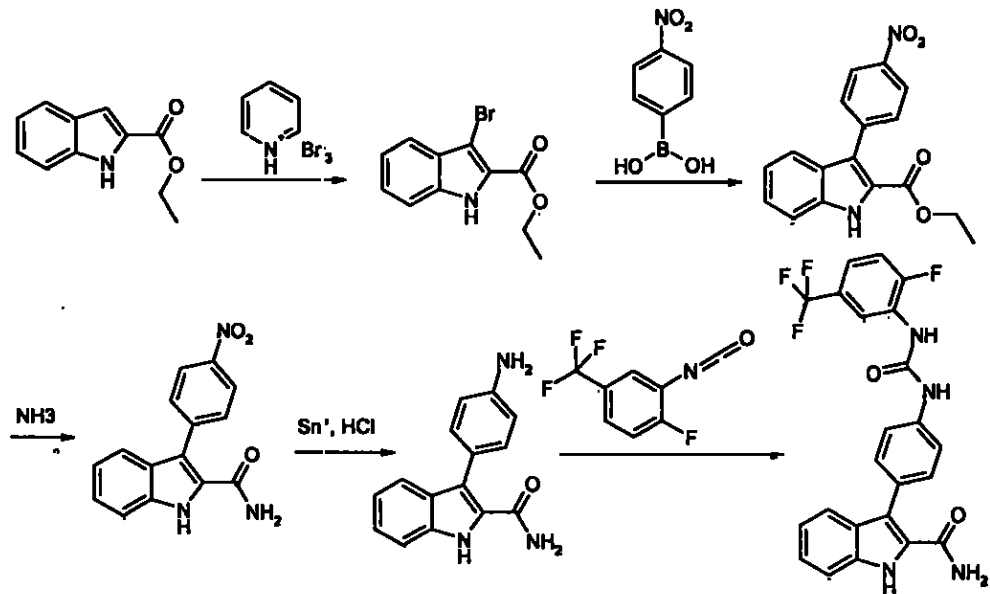
El término « cicloalquilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclopentenilo; ciclopentadienilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; cicloheptilo; biciclo[2.2.1]heptilo; ciclooctilo; 10 biciclo[2.2.2]octilo; adamantilo; y perhidronaftilo son ejemplos de sustituyente cicloalquilo.

El término « heterociclilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Con preferencia, el sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o 15 parcialmente insaturado será monocíclico y llevará 4 o 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos.

El término « sustituido » hace referencia a un sustituyente diferente de H, por ejemplo halógeno; alquilo; arilo; heteroarilo, cicloalquilo; heterociclilo; alquilenio; alquinilo; OH; O-alquilo; O-alquilenio; O-arilo; O-heteroarilo; NH₂; NH-alquilo; NH-arilo; 20 NH-heteroarilo; SH; S-alquilo; S-arilo; S(O₂)H; S(O₂)-alquilo; S(O₂)-arilo; SO₃H; SO₃-alquilo; SO₃-arilo; CHO; C(O)-alquilo; C(O)-arilo; C(O)OH; C(O)O-alquilo; C(O)O-arilo; OC(O)-alquilo; OC(O)-arilo; C(O)NH₂; C(O)NH-alquilo; C(O)NH-arilo; NHCHO; NHC(O)-alquilo; NHC(O)-arilo; NH-cicloalquilo; NH-heterociclilo.

25 Los productos según la invención pueden ser preparados a partir de métodos convencionales de la química orgánica. Los esquemas 1 y 2 que siguen son ilustrativos de dos métodos utilizados para la preparación de los ejemplos que siguen. Con este fin, ellos no constituyen una limitación del alcance de la invención, en lo que se refiere a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

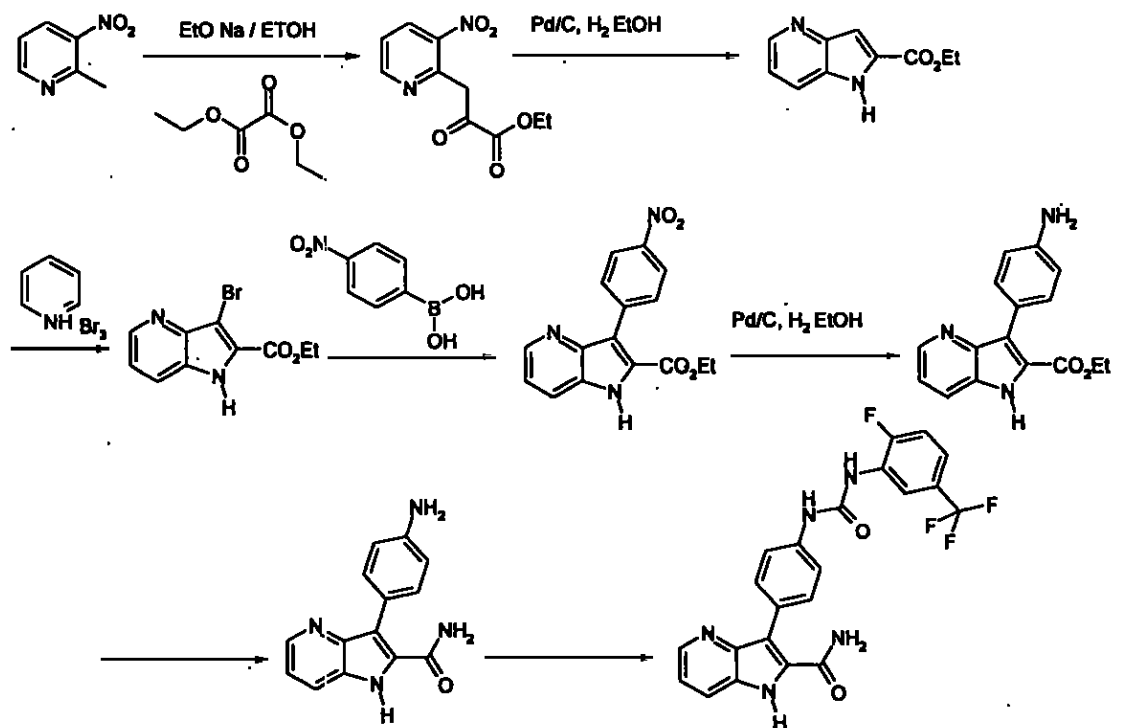
método a:



Esquema 1

5

método b:

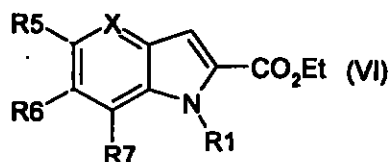


Esquema 2

10

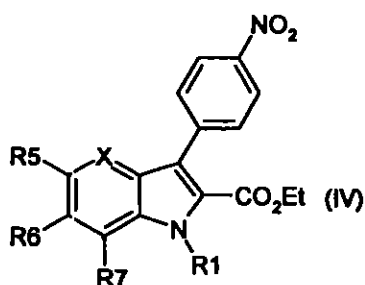
En los dos casos, una ruta alternativa de síntesis consiste en condensar sobre el bromo(aza)indol el ácido borónico que lleva la cadena de urea.

La presente invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de los productos de la fórmula general (I) tales como los definidos en la reivindicación 1, caracterizado porque un producto de la siguiente fórmula general (VI):



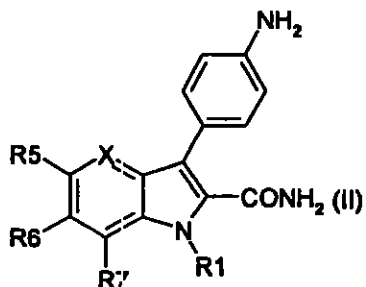
5. sufre las siguientes etapas:

- halogenación en la posición 3, después
- acoplamiento de Suzuki en la posición 3, para obtener un producto de la siguiente fórmula general (IV):



, después

10. - reducción del grupo nitro-fenilo en amino-fenilo en la posición 3 y amidación del éster en la posición 2, o, amidación del éster en la posición 2 y reducción del grupo nitro-fenilo en amino-fenilo en la posición 3, para obtener el producto de la siguiente fórmula general (II):



, después

15. - acilación del grupo amino-fenilo en la posición 3.

Los productos intermedios de la fórmula general (II), (IV) y (VI) son igualmente objeto de la presente invención.

20. Debe ser entendido por el experto que, para la realización de los procedimientos según la invención descritos precedentemente, puede ser necesario introducir grupos protectores de las funciones amino, carboxilo y alcohol con el fin de evitar las reacciones secundarias. Estos grupos son aquellos que permiten ser eliminados sin tocar al resto de la molécula. Como ejemplos de grupos protectores de la función amino, se pueden citar el carbamato de *tert*-butilo que puede ser

22
82

regenerado por medio de yodotrimetilsilano, el acetilo que puede ser regenerado en medio ácido (ácido clorhídrico por ejemplo). Como grupos protectores de la función carboxilo, se pueden citar los ésteres (metoximetiléster, benciléster por ejemplo). Como grupos protectores de la función alcohol, se pueden citar los ésteres (benzoiléster por ejemplo) que pueden ser regenerados en medio ácido o por hidrogenación catalítica. Otros grupos protectores utilizables están descritos por T. W. GREENE *et al.* en *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience.

Los compuestos de la fórmula (I) se aíslan y se pueden purificar por los métodos conocidos habituales, por ejemplo por cristalización, cromatografía o extracción.

Los enantiómeros, diastereoisómeros de los compuestos de la fórmula (I) forman igualmente parte de la invención.

Los compuestos de la fórmula (I) que llevan un resto básico pueden ser eventualmente transformados en sales de adición con un ácido mineral u orgánico, por acción de dicho ácido en el seno de un disolvente, por ejemplo un disolvente orgánico tal como un alcohol, una cetona, un éter o un disolvente clorado.

Los compuestos de la fórmula (I) que llevan un resto ácido pueden ser eventualmente transformados en sales metálicas o en sales de adición con bases nitrogenadas según los métodos conocidos por sí mismos. Estas sales pueden ser obtenidas por acción de una base metálica (alcalina o alcalino-térrea por ejemplo), amoníaco, una amina o una sal de amina sobre un compuesto de la fórmula (I), en un disolvente. La sal formada se separa por los métodos habituales.

Estas sales forman igualmente parte de la invención.

Cuando un producto según la invención presenta al menos una función básica libre, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables por reacción entre dicho producto y un ácido mineral u orgánico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen los cloruros, nitratos, sulfatos, hidrogenosulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, acetatos, propionatos, acrilatos, 4-hidroxibutiratos, caprilatos, caproatos, decanoatos, oxalatos, malonatos, succinatos, glutaratos, adipatos, pimelatos, maleatos, fumaratos, citratos, tartratos, lactatos, fenilacetatos, mandelatos, sebacatos, suberatos, benzoatos, ftalatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, xilenosulfonatos, salicilatos, cinnamatos, glutamatos, aspartatos, glucuronatos, galacturonatos.

Cuando un producto según la invención presenta al menos una función ácido libre, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables por reacción entre

dicho producto y una base mineral u orgánica. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen los hidróxidos de cationes de metales alcalinos o alcalino-térreos tales como Li, Na, K, Mg, Ca, los compuestos aminados básicos tales como amoniaco, arginina, histidina, piperidina, morfina, piperazina, trietilamina.

- 5 La invención se describe igualmente por los siguientes ejemplos, incluidos a título de ilustración de la invención.

Los análisis de LC/MS se han realizado con un aparato Micromass modelo LCT unido a un aparato HP 1100. La abundancia de los productos se ha medido con ayuda de un detector de arreglo de diodos HP G1315A sobre un intervalo de longitud de onda de 200-600 nm y un detector para la dispersión de luz Sedex 65. La determinación de los espectros de masas, Mass spectra, se ha realizado sobre un intervalo de 180 a 800. Los datos se han analizado utilizando el programa Micromass MassLynx. La separación se ha efectuado sobre una columna Hypersil BDS C18, 3 µm (50 x 4,6 mm), eluyendo con un gradiente lineal de 5 a 90 % de acetonitrilo que contiene 0,05 % (v/v) de ácido trifluoroacético (TFA) en agua que contiene TFA al 0,05 % (v/v) en 3,5 min a un caudal de 1 ml/min. El tiempo total de análisis, incluyendo el periodo de reequilibrio de la columna, es de 7 min.

Los espectros MS han sido realizados en electronebulización (ES⁺) sobre un aparato Platform II (Micromass). Se describen los principales iones observados.

20 Los puntos de fusión han sido medidos en capilar, sobre un aparato Mettler FP62, intervalo de 30 °C a 300 °C, con subida de 2 °C por minuto.

Los tiempos de retención de los ejemplos 72 a 74 se realizan en columnas de tipo XBRIDGE C18 3x50 mm, partículas de 2,5 µm. Los productos se eluyen con un gradiente lineal de 5 a 95% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido fórmico en 7 min a un caudal de 1,1 ml/min.

25 Los tiempos de retención de los ejemplos 77 a 102 se realizan en columnas de tipo Waters Xterra C₁₈ 3x50 mm, partículas de 3,5 µm. Los productos se eluyen con un gradiente lineal de 5 a 90% de acetonitrilo en agua que contiene 0,5% de TFA en 7 min a un caudal de 600 µl/min.

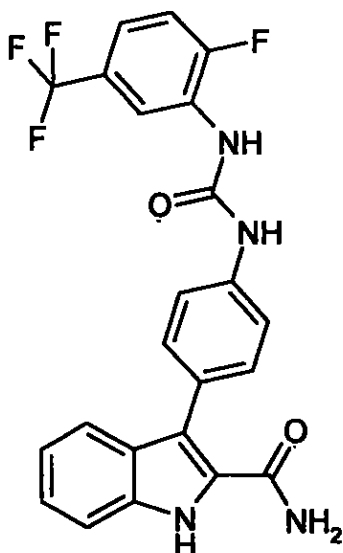
30 Purificación por LC/MS:

Los productos pueden ser purificados por LC/MS utilizando un sistema Waters FractionsLynx compuesto de una bomba para gradiente Waters modelo 600, una bomba de regeneración Waters modelo 515, una bomba de dilución Waters Reagent Manager, un auto-inyector Waters modelo 2700, dos válvulas Rheodyne modelo LabPro, un detector de arreglo de diodos Waters modelo 996, un espectrómetro de masas Waters modelo ZMD y un colector de fracciones Gilson modelo 204. El sistema

84

era controlado mediante el programa Waters FractionLynx. La separación se ha efectuado alternativamente sobre dos columnas Waters Symmetry (C_{18} , 5 μ M, 19x50 mm, referencia de catálogo 186000210), estando una columna en curso de regeneración con una mezcla de agua/acetonitrilo 95/5 (v/v) que contiene 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético, mientras que la otra columna estaba en curso de separación. La elución de las columnas se ha efectuado utilizando un gradiente lineal de 5 a 95 % de acetonitrilo que contiene 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético en agua que contiene 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético, a un caudal de 10 ml/min. A la salida de la columna de separación, se separa una milésima del efluente por un LC Packing Accurate, se diluye con alcohol metílico a un caudal de 0,5 ml/min y se envía hacia los detectores, a razón de 75 % hacia el detector con arreglo de diodos, y el 25 % restante hacia el espectrómetro de masas. El resto del efluente (999/1000) se envía hacia el colector de fracciones donde se elimina el flujo mientras que la masa del producto esperado no se detecte por el programa FractionLynx. Se proporcionan las fórmulas moleculares de los productos esperados al programa FractionLynx que pone en marcha la recogida del producto cuando la señal de masa detectada corresponde al ion $[M+H]^+$ y/o al $[M+Na]^+$. En ciertos casos, dependiendo de los resultados de la LC/MS analítica, cuando se ha detectado un ion intenso correspondiente a $[M+2H]^{++}$, se proporciona también al programa FractionLynx el valor correspondiente a la mitad de la masa molecular calculada (MW/2). En estas condiciones, también se pone en marcha la recogida cuando se detecta la señal de masa del ion $[M+2H]^{++}$ y/o $[M+Na+H]^{++}$. Los productos han sido recogidos en tubos de vidrio tarados. Después de la recogida, se han evaporado los disolventes, en un evaporador centrífugo Savant AES 2000 o Genevac HT8 y las masas de los productos se han determinado por pesada de los tubos después de la evaporación de los disolventes.

Ejemplo 1: 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



5 método a:

3-Bromo-1H-indol-carboxilato-2 de etilo

A una solución de 37,8 g de indol-carboxilato-2 de etilo en 900 ml de piridina se añaden lentamente a 0 °C bajo argón, 67 g de tribromuro de piridinio en 300 ml de piridina. A continuación se calienta la solución a 50 °C durante 30 minutos y después se vierte sobre 4 litros de agua helada. Se filtra el sólido formado, se lava con agua y se escurre. Después de secado bajo vacío, se obtienen 48,4 g de 3-bromo-1H-indol-carboxilato-2 de etilo cuyas características son las siguientes:

Espectro MS (ES⁺): m/z = 269 [MH]⁺

Punto de fusión = 148-150°C (Köfler).

Espectro RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 4,38 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 7,20 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,37 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,50 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,54 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,2 (m disperso, 1H)

Espectro IR (KBr): 3454; 3319; 3297; 1701; 1681; 1517; 1331; 1240 y 644 cm⁻¹

20 3-(4-Nitro-fenil)-1H-indol-carboxilato-2 de etilo

A una solución de 5 g de 3-bromo-1H-indol-carboxilato-2 de etilo y 7,8 g de ácido 4-nitrofenil-borónico en 110 ml de etanol y 110 ml de tolueno se añaden sucesivamente, bajo argón y agitación, 46 ml de una solución 1 M de carbonato de sodio, 2,23 g de cloruro de litio y después 1,1 g de paladio-tetrakis-trifenilfosfina. La solución se calienta a reflujo durante 2 horas y 30 minutos y después se concentra a

presión reducida. El precipitado se filtra y después se recrystaliza en etanol para dar 5,1 g de 3-(4-nitro-fenil)-1H-indol-carboxilato-2 de etilo cuyas características son las siguientes:

Espectro MS (ES+): $m/z = 311$ [MH]⁺

5 Punto de fusión = 218-220 °C (Köfler).

Espectro RMN 1H (300MHz, DMSO-d₆; δ en ppm): 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 4,26 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 7,14 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,37 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,50 a 7,60 (m, 2H); 7,81 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,30 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 12,2 (m ancho, 1H).

10 Espectro IR (KBr): 3405; 1717; 1510; 1343; 1239; 859 y 757 cm⁻¹

3-(4-Nitro-fenil)-1H-indol-2-carboxamida

A una solución de 3,3 g de 3-(4-nitro-fenil)-1H-indol-carboxilato-2 de etilo en 50 ml de amoniaco metanólico 7 N se añade una solución de 0,5 g de cloruro de amonio en 30 ml de amoniaco concentrado. A continuación se calienta la solución en tubo sellado a 125 °C durante 15 horas. Después de enfriamiento, el sólido formado se filtra, se lava con agua y después se escurre. Después de secado bajo vacío, se obtienen 1,5 g de 3-(4-nitro-fenil)-1H-indol-2-carboxamida cuyas características son las siguientes:

20 Espectro MS (ES+): $m/z = 282$ [MH]⁺

Punto de fusión = 258-260 °C (Köfler).

Análisis elemental: C %: 63,74; H %: 3,76; N %: 14,90 (teórico: C %: 64,06; H %: 3,94; N %: 14,94)

25 Espectro RMN 1H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,13 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,22 a 7,65 (m muy disperso parcialmente enmascarado, 2H); 7,30 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,51 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,59 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,79 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,31 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); de 11,4 a 11,8 (m muy disperso, 1H).

3-(4-Amino-fenil)-1H-indol-2-carboxamida

30 A una suspensión de 1,3 g de 3-(4-nitro-fenil)-1H-indol-2-carboxamida en 50 ml de ácido clorhídrico 5 N se añaden 2,7 g de estaño. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas y después se neutraliza con una solución de hidróxido de sodio 5 N. La fase acuosa se extrae 3 veces con 50 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. Después de purificación por cromatografía rápida sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (20/80 en volumen), se

35

obtienen 0,15 g de 3-(4-amino-fenil)-1H-indol-2-carboxamida cuyas características son las siguientes:

Espectro MS (ES+): $m/z = 252$ [MH]⁺

Punto de fusión = 180-182 °C (Köfler).

- 5 Espectro RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 5,24 (s ancho, 2H); 6,12 (m disperso, 1H); 6,70 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,01 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,13 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,20 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,33 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,43 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,30 a 7,45 (m disperso parcialmente enmascarado, 1H); 11,45 (m ancho, 1H).
- 10 Espectro IR (KBr): 3452; 3370; 1648; 1582; 1545; 1345 y 747 cm⁻¹

3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida

- A una solución de 0,11 g de 3-(4-amino-fenil)-1H-indol-2-carboxamida en 18 ml de tetrahidrofurano se añaden gota a gota a 10 °C, 0,089 ml de isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo en solución en 2 ml de tetrahidrofurano. Después de agitación durante 1 hora a 20 °C, se añaden 5 ml de metanol y 2 ml de trietilamina y se sigue la agitación durante 1 hora. A continuación se concentra el medio de reacción a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (35/65 en volumen) para dar 0,13 g
- 15 de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida cuyas características son las siguientes:
- 20

Espectro MS (ES+): $m/z = 457$ [MH]⁺

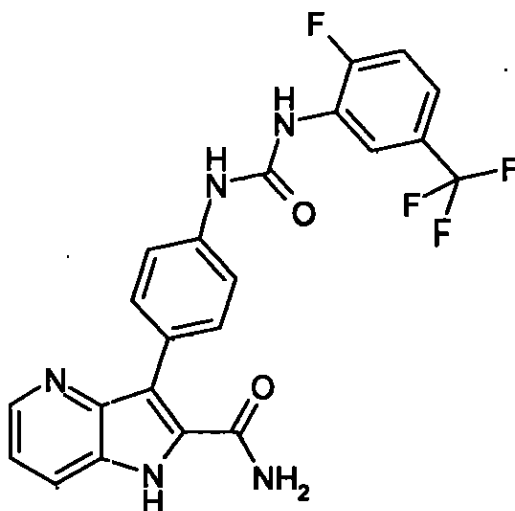
Punto de fusión = 240-242 °C (Köfler).

Espectro RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm):

- 25 6,48 (m disperso, 1H); 7,06 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,23 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,36 a 7,57 (m, 7H); 7,60 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,65 (dd, J = 2,5 y 7,5 Hz, 1H); 8,97 (m disperso, 1H); 9,32 (m disperso, 1H); 11,6 (m ancho, 1H).

Espectro IR (KBr): 3463; 3338; 1651; 1590; 1543; 1443; 1340; 1119; 1070 y 745 cm⁻¹

- 30 **Ejemplo 2: 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-2-carboxamida**



método b:

3-(3-Nitro-piridin-2-il)-2-oxo-propionato de etilo

A una solución de etanclato de sodio preparada por adición de 4 g de sodio a 400 ml de etanol en agitación bajo argón se añaden 121,7 g de oxalato de etilo y después 15,8 g de 2-metil-3-nitro-piridina en solución en 100 ml de etanol. Se agita la mezcla de reacción durante 15 horas y el sólido formado se filtra, se lava sucesivamente con 100 ml de etanol y 100 ml de éter diisopropílico, después se escurre. Se recoge el sólido en 300 ml de etanol y se acidifica con una solución de ácido clorhídrico 5 N. El sólido obtenido se filtra, se lava con 50 ml de una solución de ácido clorhídrico 5 N, después con 100 ml de etanol y se escurre. Después de secado bajo vacío se obtienen 18,7 g de 3-(3-nitro-piridin-2-il)-2-oxo-propionato de etilo cuyas características son las siguientes:

Espectro MS (ES⁺): m/z = 239 [MH]⁺

Punto de fusión = 38 °C (Köfler).

Espectro RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 4,29 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 7,12 (s, 1H); 7,57 (dd, J = 5,5 y 8,5 Hz, 1H); 8,66 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 8,85 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 14,9 (m disperso, 1H).

Espectro IR (KBr): 1722; 1644; 1560; 1532; 1346; 1231; 1141; 1024 y 777 cm⁻¹

1H-Pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxilato de etilo

Se añaden 18,4 g de 3-(3-nitro-piridin-2-il)-2-oxo-propionato de etilo y 5,5 g de paladio sobre carbón al 10 % a 500 ml de etanol y se hidrogena la mezcla de reacción a 2 bares de presión durante 3 horas a 20 °C. A continuación se filtra la mezcla de reacción sobre una capa fina de gel de sílice y se concentra el filtrado a presión

reducida para dar 14,1 g de 1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxilato de etilo cuyas características son las siguientes:

Espectro MS (ES+): $m/z = 191$ [MH]⁺

Punto de fusión = 176-178 °C (Köfler).

- 5 Espectro RMN 1H (400MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 4,37 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 7,20 (s ancho, 1H); 7,27 (dd, J = 4,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,84 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 8,45 (dd, J = 1,5 y 4,5 Hz, 1H); 12,15 (m disperso, 1H).

3-Bromo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxilato de etilo

- 10 A una solución de 0,5 g de 1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxilato de etilo en 12 ml de piridina se añaden lentamente a 0 °C bajo argón, 0,9 g de tribromuro de piridinio en 5 ml de piridina. A continuación se calienta la solución a 50 °C durante 15 min y después se vierte sobre 100 ml de agua helada. El sólido formado se filtra, se lava con agua y se escurre. Después de secado bajo vacío, se obtienen 0,56 g de 3-bromo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxilato de etilo cuyas características son las siguientes:

Espectro MS (ES+): $m/z = 270$ [MH]⁺

Punto de fusión = 180 °C (Köfler).

Espectro IR (KBr): 2983; 2841; 2681; 1711; 1513; 1374; 1346; 1261; 1209; 1012; 767 y 651 cm⁻¹

20

3-(4-Nitro-fenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxilato de etilo

- A una solución de 2 g de 3-bromo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxilato de etilo y 1,5 g de ácido 4-nitrofenil-borónico en 50 ml de dioxano se añaden 3 g de carbonato de potasio y 0,8 g de paladio-tetrakis(trifenilfosfina). Se calienta la mezcla a reflujo durante 20 horas y después se filtra. Se concentra el filtrado a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (50/50 en volumen) para dar 0,52 g de 3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxilato de etilo cuyas características son las siguientes:

- 30 Espectro MS (ES+): $m/z = 312$ [MH]⁺

Punto de fusión = 234-236 °C (Köfler).

Espectro RMN 1H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 4,32 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 7,38 (dd, J = 4,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,94 (dd, J = 1,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,99 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 8,30 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 8,52 (dd, J = 1,5 y 4,5 Hz, 1H); 12,4 (s ancho, 1H).

35

Espectro IR (KBr): 3371; 1724; 1598; 1508; 1345; 1252; 1158; 857 y 771 cm⁻¹

3-(4-Nitro-fenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida

Una solución de 0,4 g de 3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxilato de etilo en 10 ml de metanol amoniacal 7 N se calienta a 100 °C durante 16 horas en una cuba cerrada. A continuación se concentra el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar 0,16 g de 3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida cuyas características son las siguientes:

Espectro MS (ES⁺): m/z = 283 [MH]⁺

10 Punto de fusión >260 °C (Köfler).

Espectro RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,33 (dd ancho, J = 4,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,82 (m disperso, 2H); 7,91 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 8,16 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,33 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,52 (d ancho, J = 4,5 Hz, 1H); 12,25 (m disperso, 1H).

15

3-(4-Amino-fenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida

A una solución de 0,15 g de 3-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida en 10 ml de metanol se añaden 0,113 g de Pd/C (10 %). Después de 3,5 horas de agitación a 22 °C bajo 2 bares de presión de hidrógeno, se filtra el medio de reacción sobre gel de sílice y después se concentra a presión reducida para dar 0,1 g de 3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida cuyas características son las siguientes:

Espectro MS (ES⁺): m/z = 253 [MH]⁺

Punto de fusión 236-238 °C (Köfler).

25 Espectro RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 5,20 (s ancho, 2H); 6,46 (m disperso, 1H); 6,68 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,20 (dd, J = 4,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,28 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,62 (m disperso, 1H); 7,78 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 8,35 (d ancho, J = 4,5 Hz, 1H); 11,65 (m disperso, 1H).

30 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida

A una solución de 80 mg de 3-(4-amino-fenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida en 18 ml de tetrahidrofurano se añaden 73 mg de isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo. Después de agitación durante 1 hora, se concentra la mezcla a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (20/80 en volumen) para

35

dar 110 mg de 3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida cuyas características son las siguientes:

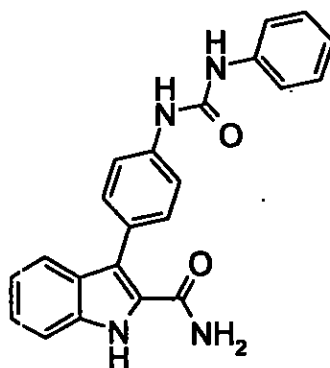
Espectro MS (ES⁺): m/z = 458 [MH]⁺

Punto de fusión = 206-208 °C (Köfler).

- 5 Espectro RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 6,91 (m disperso, 1H); 7,24 (dd, J = 4,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,39 (m ancho, 1H); 7,51 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,56 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,64 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,60 a 7,71 (m disperso parcialmente enmascarado, 1H); 7,82 (dd, J = 1,5 y 8,5 Hz, 1H); 8,40 (dd, J = 1,5 y 4,5 Hz, 1H); 8,65 (dd ancho, J = 2,5 y 7,5 Hz, 1H); 8,96 (m disperso, 1H); 9,31 (s ancho, 1H); de 11,7 a 11,9 (m muy disperso, 1H).

10 Espectro IR (KBr): 3456; 3382; 1717; 1659; 1600; 1543; 1442; 1340; 1312; 1193; 1167; 1118; 1069 y 774 cm⁻¹

Ejemplo 3: 3-[4-(3-Fenil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida



15

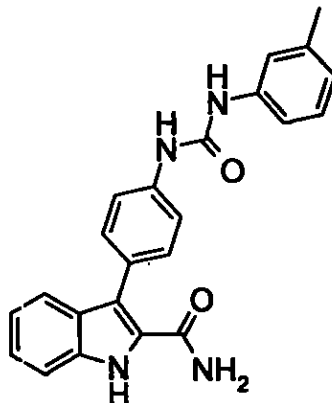
La 3-[4-(3-Fenil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida se ha preparado según el método a descrito precedentemente a partir del isocianato de fenilo. Sus características son las siguientes:

Espectro MS (ES⁺): m/z = 371 [MH]⁺

- 20 Punto de fusión: 232-234 °C

Espectro RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 6,43 (m disperso, 1H); 6,98 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,05 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,23 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,29 (t ancho, J = 8,0 Hz, 2H); de 7,39 a 7,52 (m, 7H); 7,59 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,72 (s ancho, 1H); 8,80 (s ancho, 1H); 11,6 (s ancho, 1H).

- 25 Espectro IR (KBr): 3460; 3384; 3325; 1654; 1596; 1540; 1499; 1312; 1231 y 747 cm⁻¹

Ejemplo 4: 3-[4-(3-*m*-Tolil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida

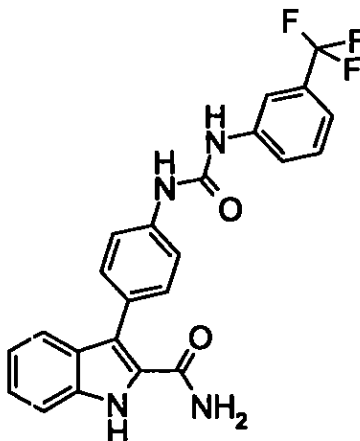
La 3-[4-(3-*m*-tolil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida se ha preparado según el método a descrito precedentemente a partir del isocianato de 3-metil-fenilo. Sus características son las siguientes:

Espectro MS (ES⁺): m/z = 385 [MH⁺]

Punto de fusión: 140-142 °C

Espectro RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 2,30 (s, 3H); 6,42 (m disperso, 1H); 6,80 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,05 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,13 a 7,30 (m, 3H); 7,32 (s ancho, 1H); de 7,38 a 7,53 (m, 5H); 7,59 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,69 (s ancho, 1H); 8,83 (s ancho, 1H); 11,6 (s ancho, 1H).

Espectro IR (KBr): 3461; 3377; 1655; 1592; 1542; 1218 y 746 cm⁻¹

Ejemplo 5: 3-[4-(3-Trifluorometil-fenil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida

La 3-[4-(3-trifluorometil-fenil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida se ha preparado según el método a descrito precedentemente a partir del isocianato de 3-trifluorometil-fenilo. Sus características son las siguientes:

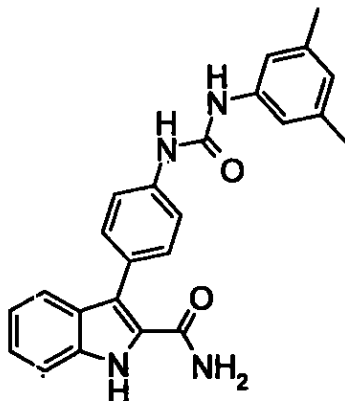
Espectro MS (ES⁺): m/z = 439 [MH⁺]

Punto de fusión: 156-158 °C

Espectro RMN ^1H (300MHz, DMSO-d_6 , δ en ppm): 6,45 (m disperso, 1H); 7,05 (t ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,23 (t ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,32 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,43 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); de 7,38 7,64 (m, 5H); 7,61 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,04 (s ancho, 1H); 8,97 (s ancho, 1H); 9,15 (s ancho, 1H); 11,6 (s ancho, 1H).

- 5 Espectro IR (KBr): 3462; 3378; 1654; 1590; 1542; 1448; 1337; 1312; 1230; 1125; 1070; 746 y 698 cm^{-1}

Ejemplo 6: 3-[4-(3,5-Dimetil-fenil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida



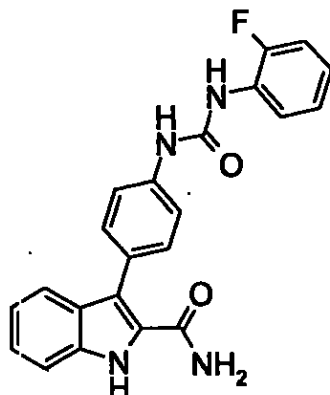
- 10 La 3-[4-(3,5-dimetil-fenil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida se ha preparado según el método a descrito precedentemente a partir del isocianato de 3,5-dimetil-fenilo. Sus características son las siguientes:

Espectro MS (ES^+): $m/z = 399$ [MH^+]

Punto de fusión: 168-170 $^{\circ}\text{C}$

- 15 Espectro RMN ^1H (400MHz, DMSO-d_6 , δ en ppm): 2,24 (s, 6H); 6,43 (m disperso, 1H); 6,62 (s ancho, 1H); 7,05 (t ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,10 (s ancho, 2H); 7,23 (t ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); de 7,39 a 7,53 (m, 5H); 7,58 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,60 (s ancho, 1H); 8,82 (s ancho, 1H); 11,6 (s ancho, 1H).

Espectro IR (KBr): 3459; 3375; 1654; 1586; 1541; 1310; 1215; 851 y 745 cm^{-1}

Ejemplo 7: 3-[4-(2-Fluoro-fenil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida

La 3-[4-(2-fluoro-fenil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida se ha preparado según el método a descrito precedentemente a partir del isocianato de 2-fluoro-fenilo.

5 Sus características son las siguientes:

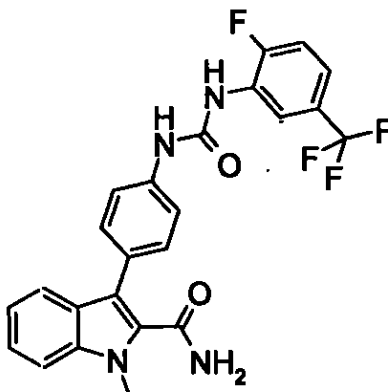
Espectro MS (ES+): $m/z = 389$ [MH⁺]

Punto de fusión: 146-148 °C

Espectro RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 6,46 (m disperso, 1H); de 6,98 a 7,08 (m, 2H); 7,15 (t ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); de 7,20 a 7,28 (m, 2H); 7,43 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); de 7,40 a 7,52 (m enmascarado, 1H); 7,46 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,49 (m disperso, 1H); 7,59 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,18 (t ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,64 (s ancho, 1H); 9,24 (s ancho, 1H); 11,6 (s ancho, 1H).

Espectro IR (KBr): 3457; 3374; 1651; 1596; 1540; 1455; 1313 y 747 cm⁻¹

15 **Ejemplo 8: 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-indol-2-carboxamida**



La 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-indol-2-carboxamida se ha preparado según el método a descrito precedentemente a partir de la 3-(4-nitro-fenil)-1H-indol-2-carboxamida (ejemplo 1):

20

1-Metil-3-(4-nitro-fenil)-1H-indol-2-carboxamida

A una solución de 0,3 g de 3-(4-nitro-fenil)-1H-indol-2-carboxamida en 8 ml de dimetilformamida anhidra bajo argón, se añaden 0,047 g de hidruro de sodio y después 73 µl de yoduro de metano. Se agita la mezcla de reacción 2 horas a temperatura ambiente y se añaden 45 ml de agua. El sólido formado se filtra, se lava 3 veces con 15 ml de agua y se escurre. Después de secado bajo vacío, se obtienen 0,22 g de 1-metil-3-(4-nitro-fenil)-1H-indol-2-carboxamida cuyas características son las siguientes

Espectro MS (ES+): m/z= 389 [MH+]

10 Punto de fusión: 146-148 °C

1-Metil-3-(4-amino-fenil)-1H-indol-2-carboxamida

Se añaden 0,2 g de 1-metil-3-(4-nitro-fenil)-1H-indol-2-carboxamida y 0,14 g de paladio sobre carbón al 10 % a 8 ml de metanol y la mezcla de reacción se hidrogena bajo 5 bares de presión durante 4 horas y 30 minutos a 25 °C. A continuación se filtra la mezcla de reacción sobre una capa fina de gel de sílice y el filtrado se concentra a presión reducida para dar 0,91 g de 1-metil-3-(4-amino-fenil)-1H-indol-2-carboxamida cuyas características son las siguientes:

Espectro MS (ES+): m/z= [MH+]

20 Punto de fusión: 96-98 °C

Espectro RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 3,82 (s, 3H); 5,11 (s ancho, 2H); 6,65 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 7,08 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,15 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 7,21 (m disperso, 1H); 7,25 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,50 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,53 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,61 (m disperso, 1H).

25

3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

A una solución de 0,086 g de 1-metil-3-(4-amino-fenil)-1H-indol-2-carboxamida en 18 ml de tetrahidrofurano, se añaden 0,075 g de isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo y se sigue la agitación durante 1 hora. Se añaden 5 ml de metanol, a continuación se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (20/80 en volumen) para dar 90 mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-indol-2-carboxamida cuyas características son las siguientes:

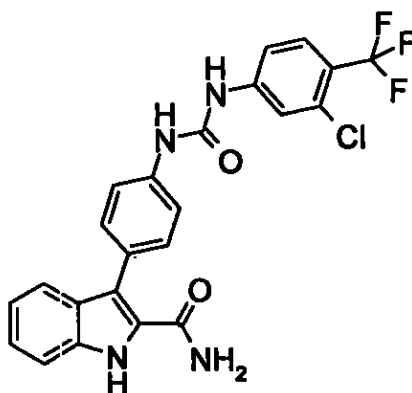
35 Espectro MS (ES+): m/z= 471 [MH+]

Punto de fusión: >260 °C

Espectro RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 3,83 (s, 3H); 7,13 (t ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,29 (t ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,45 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); de 7,49 a 7,58 (m, 5H); 7,62 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,71 (m disperso, 1H); 8,65 (dd, $J = 2,5$ y $7,5$ Hz, 1H); 8,95 (m disperso, 1H); 9,28 (m disperso, 1H).

5 Espectro IR (KBr): 3477; 3351; 3308; 3281; 3181; 1712; 1650; 1600; 1537; 1442; 1310; 1116; 821 y 743 cm^{-1}

Ejemplo 9: 3-{4-[3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



10

La 3-{4-[3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida se ha preparado según el método a descrito precedentemente a partir del isocianato de 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo. Sus características son las siguientes:

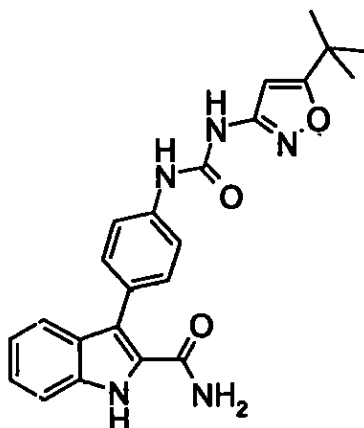
Espectro MS (ES $^+$): $m/z = 473$ [MH $^+$]

15 Punto de fusión: $168-170\text{ }^\circ\text{C}$

Espectro RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,49 (m disperso, 1H); 7,05 (t ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,23 (t ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); de 7,40 a 7,54 (m, 6H); 7,60 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,75 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,95 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 9,08 (m disperso, 1H); 9,38 (m disperso, 1H); 11,6 (m disperso, 1H).

20 Espectro IR (KBr): 3463; 3343; 1650; 1590; 1536; 1312; 1100 y 745 cm^{-1}

Ejemplo 10: 3-{4-[3-(5-*terc*-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



5 La 3-{4-[3-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida se ha preparado según el método a descrito precedentemente a partir del 3-isocianato de 5-*terc*-butil-isoxazol. Sus características son las siguientes:

Espectro MS (ES⁺): m/z = 418 [MH⁺]

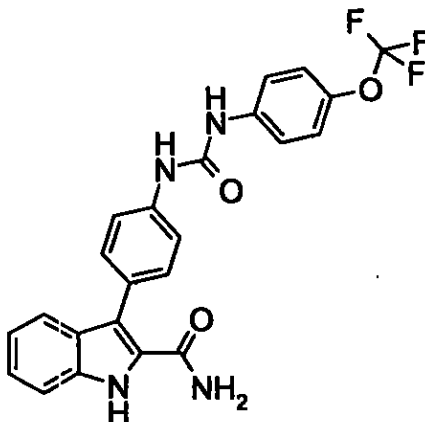
Punto de fusión: 176-178 °C

10 Espectro RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1,31 (s, 9H); 6,47 (m disperso, 1H); 6,52 (s, 1H); 7,05 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,23 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,39 a 7,52 (m, 5H); 7,58 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,94 (s ancho, 1H); 9,52 (s ancho 1H); 11,6 (s ancho, 1H).

Espectro IR (KBr): 3461; 3275; 2968; 1695; 1653; 1607; 1539; 1280 y 745 cm⁻¹

15

Ejemplo 11: 3-{4-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



La 3-{4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida se ha preparado según el método a descrito precedentemente a partir del isocianato de 4-trifluorometoxi-fenilo. Sus características son las siguientes:

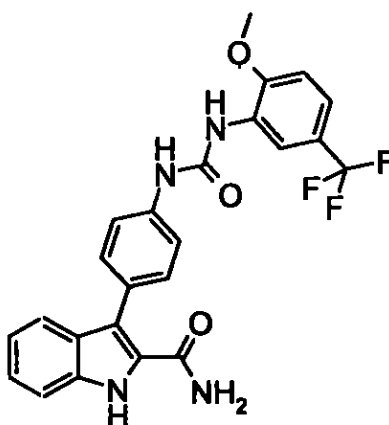
Espectro MS (ES⁺): m/z= 455 [MH⁺]

5 Punto de fusión: 162-164 °C

Análisis elemental: C %: 60,92; H %: 3,66; N %:11,85 (teórico: C %: 60,79; H %: 3,77; N %: 12,33)

Espectro RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 6,44 (m disperso, 1H); 7,05 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,23 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,30 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H);
10 de 7,38 a 7,52 (m, 5H); 7,58 (m, 4H); 8,86 (s ancho, 1H); 8,94 (s ancho, 1H); 11,6 (s ancho, 1H).

Ejemplo 12: 3-{4-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



15

La 3-{4-[3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida se ha preparado según el método a descrito precedentemente a partir del isocianato de 2-metoxi-5-trifluorometil-fenilo. Sus características son las siguientes:

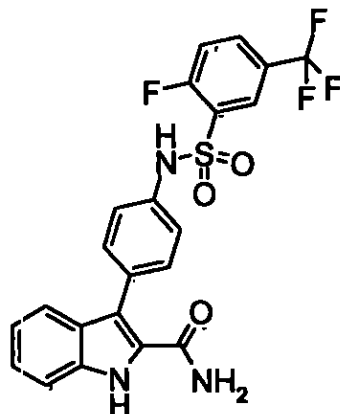
Espectro MS (ES⁺): m/z= 469 [MH⁺]

20 Punto de fusión: 178-180 °C

Espectro RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 3,99 (s, 3H); 6,46 (m disperso, 1H); 7,05 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,19 a 7,27 (m, 2H); 7,33 (dd, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); de 7,40 a 7,54 (m, 5H); 7,60 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,56 (s ancho, 1H); 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,55 (s ancho, 1H); 11,6 (m disperso, 1H).

25 Espectro IR (KBr): 3463; 3342; 1655; 1593; 1540; 1447; 1269; 1134 y 746 cm⁻¹

Ejemplo 13: 3-[4-(2-Fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida



A una solución de 100 mg de 3-(4-amino-fenil)-1H-indol-2-carboxamida
 5 (ejemplo 1) en 12 ml de piridina a 0 °C se añaden gota a gota 162 mg de cloruro de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilsulfonilo en 6 ml de piridina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas, después se vierte sobre 50 ml de agua helada, y se filtra el precipitado formado. Después de purificación por cromatografía rápida sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo
 10 (20/80 en volumen), se obtienen 50 mg de 3-[4-(2-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida cuyas características son las siguientes:

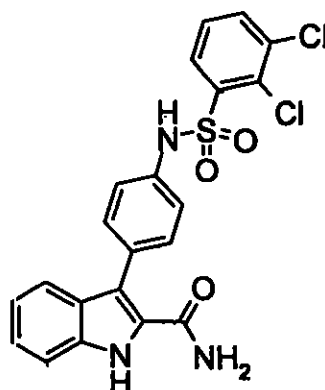
Espectro MS (ES⁺): m/z= 478 [MH⁺]

Punto de fusión: 176-178 °C

15 Análisis elemental: C %: 55,11; H %: 3,47; N %:8,34 (teórico: C %: 55,35; H %: 3,17; N %: 8,80)

Espectro RMN 1H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 6,50 (m disperso, 1H); 7,02 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,18 a 7,25 (m, 3H); 7,31 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,35 a 7,50 (m, 4H); 7,72 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 8,07 a 8,18 (m, 2H); 10,9 (s ancho,
 20 1H); 11,6 (s ancho, 1H).

Ejemplo 14: 3-[4-(2,3-Dicloro-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida



- 5 La 3-[4-(2,3-Dicloro-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida se ha preparado según el ejemplo 13, a partir del cloruro de 3,4-dicloro-fenilsulfonilo. Sus características son las siguientes:

Espectro MS (ES⁺): m/z= 460 [MH⁺]

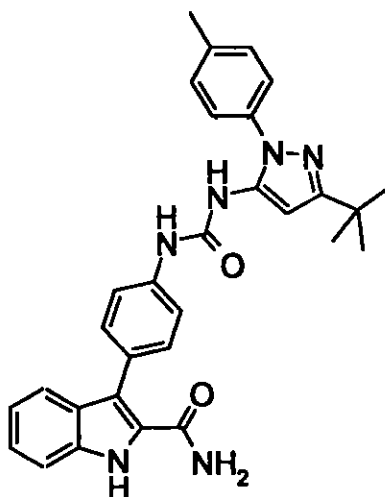
Punto de fusión: > 260 °C

- 10 Espectro RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 6,54 (m disperso, 1H); 7,02 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,17 a 7,25 (m, 3H); de 7,31 a 7,50 (m, 5H); 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,95 (dd, J = 2,5 y 8,0 Hz, 1H); 8,10 (dd, J = 2,5 y 8,0 Hz, 1H); 10,9 (m disperso, 1H); 11,6 (s ancho, 1H).

Espectro IR (KBr): 3476; 3422; 3389; 3358; 1670; 1651; 1583; 1540; 1404; 1343;

- 15 1166; 935; 748 y 596 cm⁻¹

Ejemplo 15: 3-[4-[3-(5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida



A una solución de 100 mg de 3-(4-amino-fenil)-1H-indol-2-carboxamida (ejemplo 1) en 18 ml de tetrahidrofurano se añaden 43 mg de trifosgeno y después 110 µl de trietilamina a 0 °C. Se agita la mezcla durante una hora a temperatura ambiente y después se añaden 110 mg de 5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-ilamina. Se

5 agita la mezcla durante una hora, se concentra a presión reducida y el residuo se tritura con 2 ml de acetato de etilo para dar un sólido blanco. Después de filtración y secado, se obtienen 150 mg de 3-{4-[3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida cuyas características son las siguientes:

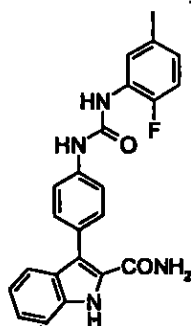
Espectro MS (ES+): $m/z = 507$ [M⁺H]

10 Punto de fusión: > 260 °C

Espectro RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1,29 (s, 9H); 2,39 (s, 3H); 6,38 (s, 1H); 6,41 (m disperso, 1H); 7,05 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,22 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,35 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,37 a 7,48 (m, 7H); 7,54 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,37 (s ancho, 1H); 9,13 (s ancho, 1H); 11,65 (s ancho, 1H). •

15 Espectro IR (KBr): 3457; 3374; 1651; 1596; 1540; 1455; 1313; 1246; 1181; 854 y 747 cm⁻¹

Ejemplo 16: 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-Indol-2-carboxamida



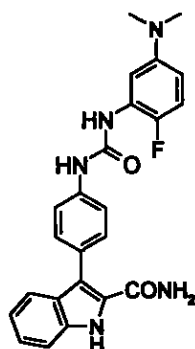
20 A 0,2 g (0,796 mmol) de 3-(4-amino-fenil)-1H-indol-2-carboxamida en solución en 10 ml de tetrahidrofurano, se añaden a una temperatura cercana a 20 °C, bajo atmósfera de argón, 0,115 ml (0,876 mmol) de isocianato de 2-fluoro-5-metil-fenilo. Después de 18 horas de agitación a una temperatura cercana a 20 °C, se concentra la mezcla de reacción a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 400 mg de un

25 residuo que se purifica por cromatografía rápida [eluyente: acetato de etilo / ciclohexano (7 / 3 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 250 mg de un residuo amarillo que se agita en 10 ml de diclorometano, después se filtra y se seca a presión reducida (2,7 kPa) para dar 180 mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-

indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido de color de color beige que funde a 220 °C;

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, – δ en ppm): 2,28 (s: 3H); 6,46 (s disperso: 1H); 6,81 (m: 1H); 7,06 (t ancho, J = 8 Hz: 1H); 7,11 (t ancho, J = 10 Hz: 1H); 7,23 (t ancho, J = 8 Hz: 1H); de 7,36 a 7,53 (m: 5H); 7,59 (d, J = 9 Hz: 2H); 8,02 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); 8,55 (s ancho: 1H); 9,21 (s: 1H); 11,61 (s: 1H).; SM-ES⁺: m/z = 403(+)=(M+H)(+); SM-ES⁻: m/z = 401(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 17: 3-{4-[3-(5-Dimetilamino-2-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



A 0,2 g (0,796 mmol) de 3-(4-amino-fenil)-1H-indol-2-carboxamida, se añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 18 ml (2,52 mmol) de una solución 0,14 N de isocianato de 5-dimetilamino-2-fluoro-fenilo en tetrahidrofurano y después 0,1 ml (0,796 mmol) de trietilamina. Después de 18 horas de agitación a una temperatura cercana a 20 °C, se concentra la mezcla de reacción a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,7 g de un aceite pardo que se purifica por cromatografía rápida [eluyente: acetato de etilo / ciclohexano (7 / 3 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 220 mg de un residuo amarillo que se agita en 10 ml de éter dietílico, después se filtra y se seca a presión reducida (2,7 kPa) para dar 200 mg de 3-{4-[3-(5-dimetilamino-2-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido de color beige que funde entre 180 °C y 220 °C;

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, – δ en ppm): 2,86 (s: 6H); 6,32 (dt, J = 3 y 9 Hz: 1H); 6,43 (s muy disperso: 1H); de 7,00 a 7,08 (m: 2H); 7,23 (t, J = 7 Hz: 1H); de 7,38 a 7,54 (m: 5H); 7,59 (d, J = 9 Hz: 2H); 7,68 (dd, J = 3 y 7 Hz: 1H); 8,45 (s ancho: 1H); 9,19 (s: 1H); 11,6 (s: 1H).; SM-ES⁺: m/z = 432(+)=(M+H)(+).

La solución 0,14 N de isocianato de 5-dimetilamino-2-fluoro-fenilo en tetrahidrofurano se puede preparar de la siguiente manera:

A 2,82 g (9,5 mmol) de trifosgeno en solución en 150 ml de diclorometano, se añaden a una temperatura cercana a 5 °C, bajo atmósfera de argón, 1,09 g (7,1 mmol) de 4-fluoro-N1,N1-dimetil-benceno-1,3-diamina y después 4,6 ml de piridina. Después de 18 horas de agitación a una temperatura cercana a 20 °C, se concentra la mezcla de reacción a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un residuo que se tritura en 40 ml de tetrahidrofurano. Después de filtración, se obtiene una solución de isocianato de 5-dimetilamino-2-fluoro-fenilo en tetrahidrofurano aproximadamente 0,14 N que pasa directamente a la etapa siguiente.

La 4-fluoro-N1,N1-dimetil-benceno-1,3-diamina se puede preparar de la manera siguiente:

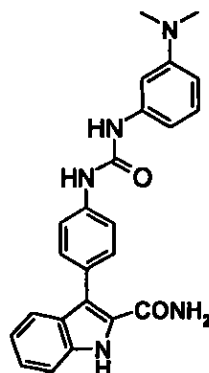
A una suspensión de 0,6 g (5,63 mmol) de paladio sobre carbón al 10 % en 100 ml de metanol, se añaden a una temperatura cercana a 20°C, 3,23 g (17,54 mmol) de (4-fluoro-3-nitro-fenil)-dimetil-amina. Después de 30 minutos de hidrogenación en autoclave bajo 5 bares de hidrógeno, a una temperatura cercana a 25 °C, se filtra la mezcla de reacción, se lava el catalizador 3 veces con 10 ml de metanol, se concentra después el filtrado a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 2,7 g de 4-fluoro-N1,N1-dimetil-benceno-1,3-diamina, bajo la forma de un aceite pardo;

SM-EI: $m/z = 154(+)= (M)(+)$.

La (4-fluoro-3-nitro-fenil)-dimetil-amina se puede preparar de la siguiente manera:

A 5 g (32 mmol) de 4-fluoro-3-nitroanilina en solución en 50 ml de dimetilformamida, se añaden a una temperatura cercana a 20 °C, bajo atmósfera de argón, 13,27 g (96 mmol) de carbonato de potasio y después, a una temperatura cercana a 5 °C, 4,6 ml (73,6 mmol) de yodometano. Después de 63 horas de agitación a una temperatura cercana a 20 °C, se vierte la mezcla de reacción en 100 ml de agua y después se extrae 3 veces con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan 3 veces con 100 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 5,5 g de un residuo que se purifica por cromatografía rápida [eluyente: acetato de etilo / ciclohexano (2 / 8 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 2,78 g de (4-fluoro-3-nitro-fenil)-dimetil-amina, bajo la forma de un sólido de color rojo anaranjado;

SM-ES⁺: $m/z = 185(+)= (M+H)(+)$.

Ejemplo 18: 3-{4-[3-(3-Dimetilamino-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida

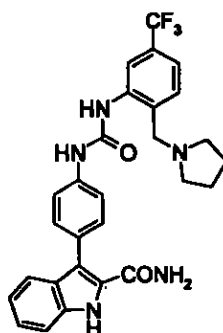
A 0,1 g (0,4 mmol) de 3-(4-amino-fenil)-1H-indol-2-carboxamida, se añaden a
 5 una temperatura cercana a 20 °C, bajo atmósfera de argón, 8,5 ml (0,8 mmol) de una
 solución 0,14 N de isocianato de 3-dimetilamino-fenilo en tetrahidrofurano y después
 0,055 ml (0,4 mmol) de trietilamina. Después de 18 horas de agitación a una
 temperatura cercana a 20 °C, se añaden 0,1 ml de agua y después la mezcla de
 reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,7 g de un
 10 residuo que se purifica por cromatografía rápida [eluyente: diclorometano / metanol (95
 / 5 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que
 contienen el producto esperado, se obtienen 81 mg de 3-{4-[3-(3-dimetilamino-fenil)-
 ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido blanco que funde
 entre 160 °C y 220 °C;

15 R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, – δ en ppm): 2,89 (s: 6H); 6,38 (d, J = 9 Hz: 1H);
 6,42 (s disperso: 1H); 6,74 (d, J = 9 Hz: 1H); 6,94 (s ancho: 1H); de 7,00 a 7,12 (m:
 2H); 7,23 (t, J = 7 Hz: 1H); 7,40 (d, J = 8 Hz: 2H); 7,43 (d parcialmente enmascarado, J
 = 8 Hz: 1H); 7,46 (d, J = 8 Hz: 1H); 7,49 (s disperso: 1H); 7,58 (d, J = 8 Hz: 2H), 8,56
 (s: 1H); 8,72 (s: 1H); 11,60 (s: 1H).; SM-ES⁺: m/z = 414(+)=(M+H)(+).

20 La solución 0,14 N de isocianato de 3-dimetilamino-fenilo en tetrahidrofurano
 se puede preparar de la siguiente manera:

A 2,82 g (9,5 mmol) de trifosgeno en solución en 150 ml de diclorometano, se
 añaden a una temperatura cercana a 5 °C, bajo atmósfera de argón, 1,46 g (7 mmol)
 de diclorhidrato de N1,N1-dimetil-benceno-1,3-diamina y después 9,9 ml (71,64 mmol)
 25 de trietilamina. Después de 20 horas de agitación a una temperatura cercana a 20 °C,
 se concentra la mezcla de reacción a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar
 un residuo que se tritura en 50 ml de tetrahidrofurano. Después de filtración, se
 obtiene una solución aproximadamente 0,14 N de isocianato de 3-dimetilamino-fenilo
 en tetrahidrofurano que pasa directamente a la etapa siguiente.

Ejemplo 19: 3-{4-[3-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



- 5 A 0,05 g (0,2 mmol) de 4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en solución en 10 ml de tetrahidrofurano, se añaden a una temperatura cercana a 20 °C, bajo atmósfera de argón, 19,7 mg (0,066 mmol) de trifosgeno y después 0,056 ml (0,4 mmol) de trietilamina. Después de 1 hora de agitación a una temperatura cercana a 20 °C, se añaden 48,61 mg (0,2 mmol) de 2-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenilamina en solución en 2 ml de tetrahidrofurano. Después de 3 horas de agitación a una temperatura cercana a 20 °C, se concentra la mezcla de reacción a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,15 g de un residuo que se purifica por cromatografía rápida [eluyente: diclorometano / metanol (95 / 5 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 45 mg de 3-{4-[3-(2-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido de color beige que funde entre 190 °C y 250 °C;

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, – δ en ppm): 1,74 (m: 4H); 2,50 (m parcialmente caché: 4H); 3,73 (s: 2H); 6,52 (s disperso: 1H); 7,05 (t, J = 7 Hz: 1H); 7,23 (t, J = 7 Hz: 1H); 7,31 (d, J = 8 Hz: 1H); de 7,40 a 7,52 (m: 6H); 7,63 (d, J = 8 Hz: 2H); 8,37 (s: 1H); 9,63 (s: 1H); 9,86 (s: 1H); 11,68 (s ancho: 1H).; SM-ES⁺: m/z = 521(+)=(M+H)(+).

La 2-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenilamina se puede preparar de la siguiente manera:

- 25 A una suspensión de 0,05 g (0,47 mmol) de paladio sobre carbón al 10 % en 25 ml de metanol, se añaden a una temperatura cercana a 25 °C, 0,44 g (1,604 mmol) de 1-(2-nitro-4-trifluorometil-bencil)-pirrolidina. Después de 3 horas de hidrogenación en autoclave bajo 5 bares de hidrógeno, a una temperatura cercana a 25 °C, se filtra la mezcla de reacción, se lava el catalizador 3 veces con 5 ml de metanol y después se

concentra el filtrado a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,4 g de 2-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenilamina, bajo la forma de un aceite naranja;

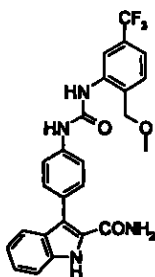
SM-ES⁺: $m/z = 245(+)= (M+H)(+)$.

5 La 1-(2-nitro-4-trifluorometil-bencil)-pirrolidina se puede preparar de la siguiente manera:

A 0,5 g (2,087 mmol) de 1-clorometil-2-nitro-4-trifluorometil-benceno en solución en 20 ml de diclorometano, se añaden a una temperatura cercana a 20 °C, bajo atmósfera de argón, 0,35 ml (4,174 mmol) de pirrolidina. Después de 16 horas de agitación a una temperatura cercana a 20 °C, se diluye la mezcla de reacción con 250 ml de diclorometano, se lava 3 veces con 200 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 458 mg de 1-(2-nitro-4-trifluorometil-bencil)-pirrolidina, bajo la forma de un aceite;

10 SM-EI: $m/z = 274(+)= (M)(+); 257(+)= (M-OH)(+); 226(+)= (M-H_2NO_2)(+); 70(+)= (C_4H_8N)(+)$.

Ejemplo 20: 3-{4-[3-(2-Metoximetil-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



20 A 134,7 mg (0,536 mmol) de 4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en solución en 20 ml de tetrahidrofurano, se añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 52,5 mg (0,177 mmol) de trifosgeno y después 0,15 ml (1,072 mmol) de trietilamina. Después de 1 hora de agitación a una temperatura cercana a 20 °C, se añaden 110 mg (0,536 mmol) de 2-metoximetil-5-trifluorometil-fenilamina en solución en 2 ml de tetrahidrofurano. Después de 3 horas de agitación a una temperatura cercana a 20 °C, se añaden 0,1 ml de agua y después la mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,4 g de un sólido amarillo que se purifica por cromatografía rápida [eluyente: acetato de etilo / ciclohexano (7 / 3 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las

25

30 fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 20 mg de 3-{4-[3-(2-

707

metoximetil-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil)-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido de color beige que funde entre 170 °C y 220 °C;

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, – δ en ppm): 3,38 (s parcialmente enmascarado: 3H); 4,58 (s: 2H); 6,46 (s disperso: 1H); 7,05 (t, J = 7 Hz: 1H); 7,23 (t, J = 7 Hz: 1H); de
 5 7,32 a 7,51 (m: 6H); 7,56 (d, J = 7 Hz: 1H); 7,64 (d, J = 9 Hz: 2H); 8,32 (s ancho: 1H); 8,77 (s muy disperso: 1H); 9,96 (s muy disperso: 1H); 11,63 (s muy disperso: 1H).; SM-ES⁺: m/z = 482(+)=(M+H)(+).

La 2-metoximetil-5-trifluorometil-fenilamina se puede preparar de la siguiente manera:

- 10 A una suspensión de 0,02 g (0,188 mmol) de paladio sobre carbón al 10 % en 20 ml de metanol, se añaden a una temperatura cercana a 25 °C, 0,15 g (0,638 mmol) de 1-metoximetil-2-nitro-4-trifluorometil-benceno. Después de 3 horas de hidrogenación en autoclave bajo 1 bar de hidrógeno, a una temperatura cercana a 25 °C, se filtra la mezcla de reacción, se lava el catalizador 3 veces con 5 ml de metanol y
 15 después el filtrado se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,12 g de 2-metoximetil-5-trifluorometil-fenilamina, bajo la forma de un aceite amarillo; SM-ES⁺: m/z = 206(+)=(M+H)(+); 174(+)=(M-CH₃O)(+).

El 1-metoximetil-2-nitro-4-trifluorometil-benceno se puede preparar de la siguiente manera:

- 20 A 0,222 g (1 mmol) de (2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-metanol en solución en 10 ml de diclorometano, se añaden a una temperatura cercana a 20 °C, bajo atmósfera de argón, 0,65 ml (10 mmol) de yodometano y después 1,163 g (5 mmol) de óxido de plata y 0,07 ml de agua. Después de 18 horas de agitación a una temperatura cercana a 20 °C al abrigo de la luz, se filtra la mezcla de reacción sobre Celite®. Se lava la
 25 Celite® con 10 ml de diclorometano. A continuación se concentra el filtrado a sequedad a presión reducida (2,7 kPa). Se pone el residuo en solución en 10 ml de diclorometano, se añaden a una temperatura cercana a 20 °C, bajo atmósfera de argón, 0,65 ml (10 mmol) de yodometano y después 1,163 g (5 mmol) de óxido de plata y 0,07 ml de agua. Después de 60 horas de agitación a una temperatura cercana
 30 a 20 °C al abrigo de la luz, se filtra la mezcla de reacción sobre Celite®. Se lava la Celite® con 10 ml de diclorometano. A continuación se concentra el filtrado a sequedad a presión reducida (2,7 kPa). El residuo se purifica por cromatografía rápida [eluyente: diclorometano]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 157 mg de 1-metoximetil-2-nitro-4-
 35 trifluorometil-benceno, bajo la forma de un aceite;

R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, $-\delta$ en ppm): 3,40 (s: 3H); 4,83 (s: 2H); 7,96 (d, $J = 8$ Hz: 1H); 8,16 (dd, $J = 8$ y 1,5 Hz: 1H); 8,49 (d, $J = 1,5$ Hz: 1H).

El (2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-metanol se puede preparar de la siguiente manera

- 5 A 0,5 g (1,9 mmol) de acetato de 2-nitro-4-trifluorometil-bencilo en solución en 50 ml de metanol, se añaden a una temperatura cercana a 20 °C, 1,9 ml (1,9 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. Después de 2 horas de agitación a una temperatura cercana a 20 °C, se añaden 20 ml de una solución acuosa saturada en fosfato de sodio y después se extrae 3 veces con 50 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 50 ml de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,424 g de (2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-metanol, bajo la forma de un aceite;

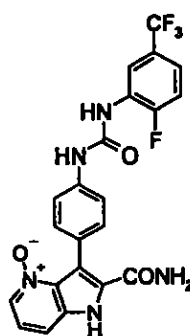
SM-ES: $m/z = 220(-) = (M-H)(-)$.

- 15 El acetato de 2-nitro-4-trifluorometil-bencilo se puede preparar de la siguiente manera

- A 20 g (244 mmol) de acetato de sodio en solución en 100 ml de ácido acético, se añaden a una temperatura cercana a 20 °C, bajo atmósfera de argón, 2 g (8,348 mmol) de 1-clorometil-2-nitro-4-trifluorometil-benceno. Después de 60 horas de agitación a una temperatura cercana a 100 °C, se diluye la mezcla de reacción con 200 ml de agua y después se extrae 2 veces con 300 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 100 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 2,15 g de acetato de 2-nitro-4-trifluorometil-bencilo, bajo la forma de un aceite naranja;

- 25 SM-Cl: $m/z = 281(+) = (M+\text{NH}_4)(+)$.

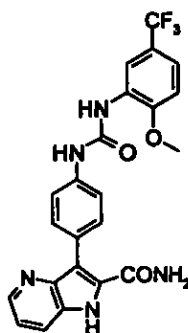
Ejemplo 21: 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-4-oxi-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-2-carboxamida



- A 0,1 g (0,218 mmol) de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida en solución en 4 ml de cloroformo, se añaden a una temperatura cercana a 0°C, bajo atmósfera de argón, 109,5 mg (0,444 mmol) de ácido 3-cloroperoxibenzoico en solución en 6 ml de diclorometano. Después de 1 hora de
- 5 agitación a una temperatura cercana a 0 °C y después de 24 horas de agitación a una temperatura cercana a 20 °C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 87 mg de un residuo que se purifica por cromatografía rápida [eluyente: diclorometano / metanol / acetonitrilo (90 / 5 / 5 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que
- 10 contienen el producto esperado, se obtienen 65 mg de un sólido amarillo que se tritura en 4 ml de ciclohexano. Después de filtración y secado a presión reducida (2,7 kPa) a una temperatura cercana a 30 °C, se obtienen 57 mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-4-oxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida bajo la forma de un sólido blanco que funde hacia 283 °C;
- 15 R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, - δ en ppm): 6,12 (s disperso: 1H); 7,17 (dd, J = 9 y 6 Hz: 1H); de 7,35 a 7,55 (m: 3H); 7,37 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,43 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,49 (d, J = 9 Hz: 2H); 7,69 (s ancho: 1H); 7,96 (d, J = 6 Hz: 1H); 8,64 (d ancho, J = 6 Hz: 1H); 9,03 (s: 1H); 9,38 (s: 1H); 12,37 (s disperso: 1H);
- SM-ES⁺: m/z = 474(+)=(M+H)(+)

20

Ejemplo 22: 3-{4-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida



- 25 A 0,2 g (0,793 mmol) de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida en solución en 18 ml de tetrahidrofurano, se añaden a una temperatura cercana a 20 °C, bajo atmósfera de argón, 82,4 mg (0,278 mmol) de trifosgeno y después 0,223 ml de trietilamina. Después de 1 hora de agitación a una temperatura cercana a 20 °C, se añaden 182 mg (0,952 mmol) de 2-metoxi-5-trifluorometil-fenilamina en solución en 17
- 30 ml de tetrahidrofurano. Después de 16 horas de agitación a una temperatura cercana a

20 °C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un residuo que se purifica por cromatografía rápida [eluyente: diclorometano / metanol / acetonitrilo (90 / 5 / 5 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 109 mg de

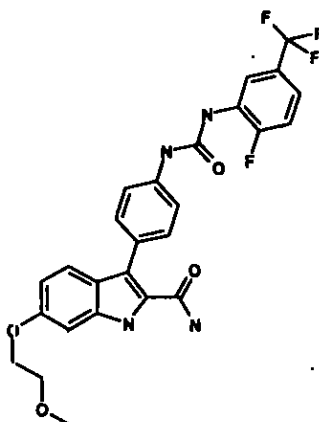
5 3-{4-[3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido amarillo que funde alrededor de 194 °C;

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, - δ en ppm): 3,99 (s: 3H); 6,97 (s disperso: 1H); de 7,18 a 7,27 (m: 2H); 7,33 (dd, J = 9 y 1 Hz: 1H); 7,56 (d, J = 9 Hz: 2H); 7,63 (d, J = 9 Hz: 2H); 7,66 (s muy disperso: 1H); 7,81 (dd, J= 8 y 1,5Hz: 1H); 8,40 (dd, J= 4,5 y 1,5Hz: 1H); 8,58 (m: 2H); 9,56 (s: 1H); 11,88 (s muy disperso: 1H).;

10 SM-ES⁺: m/z = 470(+)=(M+H)(+).

La 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida se prepara como se describe en el ejemplo 2.

Ejemplo 23: 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-6-(2-metoxi-
15 etoxi)-1H-indol-2-carboxamida



A una solución de 79 mg (0,24 mmol) de 3-(4-amino-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-
20 1H-indol-2-carboxamida en 6 ml de tetrahidrofurano se añaden 40 µl (0,28 mmol) de isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo bajo argón a temperatura ambiente. Después de 22 h de agitación a temperatura ambiente bajo argón, la mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en acetato de etilo, se lava con agua, después la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida.

25

Le producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: cloruro de metileno / metanol (96/4 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 78 mg de 3-{4-[3-

(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido blanco.

R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, $-\delta$ en ppm): 3,32 (s, parcialmente enmascarado, 3H); 3,69 (m, 2H); 4,09 (m, 2H); 6,31 (m disperso, 1H); 6,72 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H);
 5 6,91 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,28 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); de 7,32 a 7,45 (m disperso, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,42 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,51 (dd, $J = 9,0$ y $11,0$ Hz, 1H); 7,59 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,64 (cd, $J = 2,0$ y $7,5$ Hz, 1H); 8,98 (s ancho, 1H); 9,34 (s ancho, 1H); 11,4 (s, 1H).

ES: $m/z=531(\text{MH}^+)$, $m/z=514(\text{MH}^+ - \text{NH}_3)$ pico de base.

10 La 3-(4-amino-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxamida se puede preparar de la siguiente manera:

Se añaden 8 ml de amoniaco 7 N en metanol y 4 ml de amoniaco al 28 % en agua a 80 mg (0,24 mmol) de 3-(4-amino-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo y se calienta el medio de reacción a 100°C durante 16 h en un
 15 tubo de vidrio herméticamente cerrado. Después se añaden 2 ml de amoniaco al 28 % en agua y se calienta la reacción a 100°C durante 24 h. El medio de reacción se evapora a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: cloruro de metileno / metanol (98/2 después 95/5 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que
 20 contienen el producto esperado, se obtienen 40 mg de 3-(4-amino-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxamida bajo la forma de un sólido pardo.

El: $m/z=325(\text{M}^+)$ pico de base, $m/z=308(\text{M} - \text{NH}_3)^+$, $m/z=249(m/z=308 - \text{C}_3\text{H}_7\text{O})^+$, $m/z=221(m/z=249 - \text{CO})^+$, $m/z=59(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+)$.

25 El 3-(4-amino-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo se puede preparar de la siguiente manera:

Se añaden 0,321 ml (2,29 mmol) de trietilamina a temperatura ambiente a 396 mg (2,29 mmol) de clorhidrato de ácido (4-aminofenil)borónico en una mezcla metanol/tolueno (30 ml/25 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añaden 300 mg (0,91 mmol) de 3-bromo-6-(2-metoxi-etoxi)-1H-
 30 indol-2-carboxilato de metilo a temperatura ambiente seguido de una solución de 242 mg (2,28 mmol) de carbonato de sodio en 5 ml de agua. Se añaden 108 mg (2,55 mmol) de cloruro de litio a temperatura ambiente bajo argón seguido de 74 mg (0,06 mmol) de paladio-tetrakis-trifenilfosfina. La reacción se calienta a reflujo durante 4 h 30 min bajo argón y a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se
 35 concentra a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en acetato de etilo, se lava con agua, después se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio

anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: cloruro de metileno / metanol (99/1 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 219 mg de 3-(4-amino-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo, bajo la forma de un sólido amarillo pálido.

El: $m/z=340$ (M^+) pico de base, $m/z=308$ ($M - CH_3OH$) $^+$, $m/z=281$ ($M - C_2H_5O_2$) $^+$, $m/z=221$ ($m/z=281 - C_3H_5O$) $^+$, $m/z=59$ ($C_3H_7O^+$).

El 3-bromo-6-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo se puede preparar de la siguiente manera:

- 10 Una solución de 104 mg (0,42 mmol) de 6-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo en 3 ml de dimetilformamida se enfría a $-40^\circ C$ en un baño de acetona/dióxido de carbono sólido y después se añade una solución de 74 mg (0,41 mmol) de N-bromo-succinimida en 1 ml de dimetilformamida a $-40^\circ C$. La solución se agita entre $-45^\circ C$ y $-30^\circ C$ durante 30 minutos, después se añade una solución de 30
- 15 mg (0,17 mmol) de N-bromo-succinimida en 1 ml de dimetilformamida a $-40^\circ C$. La solución se agita entre $-45^\circ C$ y $-30^\circ C$ durante 1 h.

- La solución se diluye con acetato de etilo, se eleva la temperatura a la temperatura ambiente, después se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. El
- 20 producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: acetato de etilo / ciclohexano (1/2 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 92 mg de 3-bromo-6-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo, bajo la forma de un sólido blanco.

- El: $m/z=327$ (M^+), $m/z=269$ ($M - C_2H_5O_2$) $^+$, $m/z=237$ ($m/z=269 - CH_3OH$) $^+$, $m/z=59$ ($C_3H_7O^+$), $m/z=45$ ($C_2H_5O^+$) pico de base.
- 25

El 6-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo se puede preparar de la siguiente manera:

- Se añaden 4,915 ml (52,30 mmol) de 2-bromoetilmetil-éter a una suspensión de 2 g (10,46 mmol) de 6-hidroxil-1H-indol-2-carboxilato de metilo, 8,68 g (52,30 mmol)
- 30 de yoduro de potasio y 7,23 g (52,30 mmol) de carbonato de potasio en 150 ml de acetona a temperatura ambiente. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 22 h. La reacción se lleva de nuevo a temperatura ambiente y después se añade acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. El producto
- 35 bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: acetona / ciclohexano (1/6 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que

contienen el producto esperado, se obtienen 630 mg de 6-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo, bajo la forma de un sólido amarillo.

El: $m/z=249$ (M^+) pico de base, $m/z=191$ ($M - C_2H_2O_2$) $^+$, $m/z=159$ ($m/z=191 - CH_3OH$) $^+$

- 5 El 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo se puede preparar de la siguiente manera:

Se añaden 0,144 ml (2,70 mmol) de ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente a una solución de 5,98 g (33,75 mmol) de ácido 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico en 350 ml de metanol. La mezcla se calienta a reflujo durante 9 días y después la mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en agua, se alcaliniza a pH 9 con una solución de hidróxido de potasio al 38 % y después el producto se extrae 6 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, después se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida para dar 5,81 g de 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo, bajo la forma de un sólido pardo.

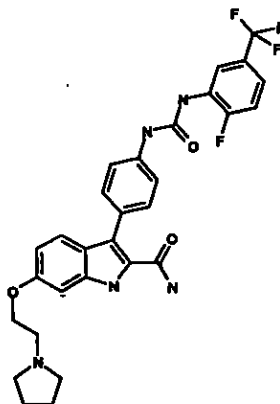
15 El: $m/z=191$ (M^+) pico de base, $m/z=159$ ($M - CH_3OH$) $^+$, $m/z=131$ ($m/z=159 - CO$) $^+$

El ácido 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico se puede preparar de la siguiente manera:

20 Se añaden 146 ml (146 mmol) de tribromuro de boro 1 M en cloruro de metileno lentamente a 0 °C a una solución de 10 g (48,73 mmol) de 6-metoxi-2-indol-carboxilato de metilo en 500 ml de cloruro de metileno. El medio de reacción se agita a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. El medio de reacción se enfría a 0 °C y se añaden lentamente a 0 °C 100 ml (100 mmol) de tribromuro de boro 1 M en cloruro de metileno. La reacción se agita a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 16 h. Después se enfría el medio de reacción a aproximadamente 0 °C y se añade lentamente bajo agitación una solución de ácido clorhídrico 1 N (247 ml). La mezcla obtenida se filtra sobre vidrio fritado. La fase orgánica (cloruro de metileno) del filtrado se separa, después se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 5 N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica (acetato de etilo) se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida para dar 6,39 g de ácido 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico, bajo la forma de un sólido pardo.

ES: $m/z=176$ ($M - H$) $^+$ pico de base.

- 35 **Ejemplo 24: 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxamida**



A una solución de 45 mg (0,12 mmol) de 3-(4-amino-fenil)-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxamida en 6 ml de tetrahidrofurano se añaden 17 μ l (0,12 mmol) de isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo bajo argón a temperatura ambiente. Después de 22 h de agitación a temperatura ambiente bajo argón, la mezcla de reacción se recoge en acetato de etilo, se lava con agua, después se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: cloruro de metileno / metanol (70/30 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 32 mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido pardo.

R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, $-\delta$ en ppm): 1,69 (m, 4H); 2,54 (m, 4H); 2,81 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 4,08 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 6,30 (m disperso, 1H); 6,72 (dd, $J = 2,5$ y 9,0 Hz, 1H); 6,91 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); de 7,32 a 7,48 (m disperso, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,42 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,51 (dd, $J = 9,0$ y 11,0 Hz, 1H); 7,60 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,65 (dd, $J = 2,5$ y 7,5 Hz, 1H); 8,99 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 9,36 (s, 1H); 11,4 (s, 1H).

ES: $m/z=570$ (MH^+) pico de base

La 3-(4-amino-fenil)-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxamida se puede preparar de la siguiente manera:

Se añaden 8 ml de amoníaco 7 N en metanol y 4 ml de amoníaco al 28 % en agua a 133 mg (0,35 mmol) de 3-(4-amino-fenil)-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo y el medio de reacción se calienta a 100 $^\circ\text{C}$ durante 16 h en un tubo de vidrio herméticamente cerrado. Después se añaden 2 ml de amoníaco al 28 % en agua y se calienta la reacción a 100 $^\circ\text{C}$ durante 24 h. El medio de reacción se evapora a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: acetato de etilo / metanol (70/30 en volumen)].

Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 25 mg de 3-(4-amino-fenil)-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxamida bajo la forma de un sólido amarillo pálido.

ES: $m/z=365$ (MH^+) pico de base

- 5 El 3-(4-amino-fenil)-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo se puede preparar de la siguiente manera:

Se añaden 0,223 ml (1,59 mmol) de trietilamina a temperatura ambiente a 275 mg (1,59 mmol) de clorhidrato de ácido (4-aminofenil)-borónico en una mezcla de metanol/tolueno (30 ml/25 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añaden 222 mg (0,60 mmol) de 3-bromo-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo a temperatura ambiente seguido de una solución de 168 mg (1,58 mmol) de carbonato de sodio en 5 ml de agua. Se añaden 75 mg (1,77 mmol) de cloruro de litio a temperatura ambiente bajo argón seguido de 51 mg (0,04 mmol) de paladio-tetrakis-trifenilfosfina. La reacción se calienta a reflujo durante 5 h bajo argón y a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en acetato de etilo, se lava con agua, después la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: cloruro de metileno / metanol (98/2 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 252 mg de 3-(4-amino-fenil)-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo, bajo la forma de un sólido naranja. El: $m/z=379$ (M^+), $m/z=84$ ($C_5H_{10}N^+$) pico de base

- 25 El 3-bromo-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo se puede preparar de la siguiente manera:

Una solución de 495 mg (1,72 mmol) de 6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo en 11 ml de dimetilformamida se enfría a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona/dióxido de carbono sólido, después se añade una solución de 306 mg (1,72 mmol) de N-bromo-succinimida en 6 ml de dimetilformamida gota a gota a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solución se agita a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se vuelve a temperatura ambiente lentamente durante 5 h. El residuo obtenido se recoge en acetato de etilo, después se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: cloruro de metileno / metanol (90/10 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 263 mg de 3-

bromo-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo, bajo la forma de un sólido gris.

ES: $m/z=367$ (MH^+) pico de base

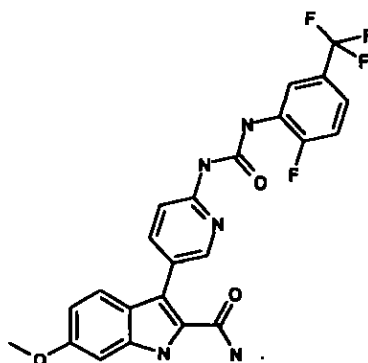
5 El 6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo se puede preparar de la siguiente manera:

Bajo una corriente de argón, se añaden 2,20 g (8,37 mmol) de trifenilfosfina a temperatura ambiente a una solución de 800 mg (4,18 mmol) de 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo en 60 ml de tetrahidrofurano. Después se añaden al medio de reacción 0,979 ml (8,37 mmol) de 1-(2-hidroxietil)pirrolidina a temperatura ambiente. A
10 continuación se enfría la reacción a aproximadamente 5 °C en un baño de agua/hielo y se añade gota a gota al medio de reacción una solución de 1,46 g (8,37 mmol) de dietilazodicarboxilato en 5 ml de tetrahidrofurano, manteniendo la temperatura entre 5 y 10 °C durante la adición. A continuación se agita la reacción a 5 °C durante 15
15 minutos y después a temperatura ambiente durante 40 h. Se añade acetato de etilo al medio de reacción. La fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: cloruro de metileno / metanol (90/10 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 880 mg de 6-(2-pirrolidin-
20 1-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo, bajo la forma de un sólido pardo.

El: $m/z=288$ (M^+), $m/z=84$ ($C_5H_{10}N^+$) pico de base.

El 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo se prepara como se ha descrito en el ejemplo 23.

25 **Ejemplo 25: 3-{6-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il}-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida**



Una suspensión de 100 mg (0,37 mmol) de 3-bromo-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida y 43 mg (0,04 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio(0) en 5 ml de dioxano se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añaden 190 mg (0,45 mmol) de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-urea así como 6 ml de dioxano a temperatura ambiente seguidos de una solución de 86 mg (1,48 mmol) de fluoruro de potasio en 1 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 16 h 45 min. El medio de reacción se evapora a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: cloruro de metileno / metanol (99/1 después 98/2 después 97/3 después 94/4 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 60 mg de 3-[6-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il]-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido amarillo.

R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, $-\delta$ en ppm): 3,81 (s, 3H); 6,75 (dd, $J = 2,0$ y 8,5 Hz, 1H); 6,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,00 (m disperso, 1H); 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); de 7,39 a 7,59 (m, 4H); 7,89 (dd, $J = 2,0$ y 8,5 Hz, 1H); 8,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 8,70 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 10,05 (s ancho, 1H); 11,3 (m muy disperso, 1H); 11,5 (s ancho, 1H).

ES: $m/z=488$ (MH^+) pico de base.

La 3-bromo-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida se puede preparar de la siguiente manera:

Una solución de 540 mg (2,84 mmol) de 6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida en 8 ml de piridina se enfría a 0 °C y se añade gota a gota una solución de 908 mg (2,84 mmol) de tribromuro de piridinio en 6 ml de piridina. El medio de reacción se agita a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 19 h. Se añaden 20 ml de agua helada al medio de reacción. A continuación se agita éste a temperatura ambiente durante 1 h, después se filtra sobre vidrio fritado para dar 538 mg de 3-bromo-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido blanco.

ES: $m/z=269$ (MH^+) pico de base.

La 6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida se puede preparar de la siguiente manera:

Una suspensión de 4 g (19,49 mmol) de 6-metoxi-2-indol-carboxilato de metilo en 60 ml de amoníaco acuoso al 28 % se calienta a 50 °C durante 14 h en un autoclave. Después de filtración de la mezcla sobre vidrio fritado, el sólido blanco obtenido se lava con agua y se seca y después se añade a una mezcla caliente de acetato de etilo/ciclohexano (100 ml/10 ml). Se enfría el medio en un baño de

agua/hielo y se filtra sobre vidrio fritado para dar 1,05 g de 6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido blanco.

El: $m/z=190$ (M^+) pico de base, $m/z=173$ ($M - NH_3$)⁺, $m/z=145$ ($M - CH_3NO$)⁺

La 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-urea se puede preparar de la siguiente manera:

Una suspensión de 505 mg (1,80 mmol) de triciclohexilfosfina y de 276 mg (0,48 mmol) de bis(dibencilidenacetona)-paladio en 20 ml de dioxano se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 10 minutos. Se añaden 4,54 g (12,01 mmol) de 1-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea al medio de reacción seguido de 80 ml de dioxano, 4,12 g (16,20 mmol) de bis(pinacolato)diborano y 1,77 g (18,04 mmol) de acetato de potasio. La reacción se calienta a reflujo bajo argón durante 16 h y después se añaden 300 ml de agua a temperatura ambiente. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos después se filtra sobre vidrio fritado y el sólido obtenido se lava con un poco de agua. El sólido obtenido se recoge en 350 ml de acetato de etilo hirviendo y después de filtración en caliente, se evapora el filtrado a sequedad a presión reducida. Se obtienen 3,05 g de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-urea bajo la forma de un sólido amarillo pálido.

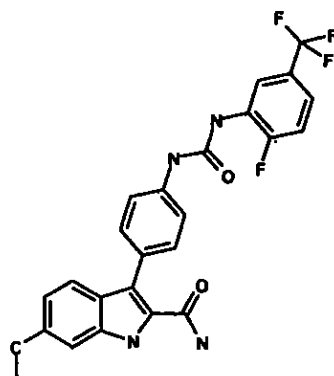
ES: $m/z=426$ (MH^+) pico de base.

La 1-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea se puede preparar de la siguiente manera:

Se añaden 3,27 ml (23,44 mmol) de trietilamina a 0 °C a una solución de 4,06 g (23,47 mmol) de 2-amino-5-bromopiridina en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro. Después se añaden gota a gota 3,39 ml (23,44 mmol) de fenilisocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilo a 0 °C. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 64 h. Se añaden 400 ml de acetato de etilo al medio de reacción. A continuación se lava la fase orgánica con agua, después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y finalmente se filtra sobre vidrio fritado. Se obtienen 4,55 g de 1-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea, bajo la forma de un sólido blanco.

El: $m/z=377$ (M^+), $m/z=179$ ($C_7H_5NF_4^+$), $m/z=172$ ($C_5H_5N_2Br^+$) pico de base.

Ejemplo 26: 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida



Una suspensión de 2,54 g (9,44 mmol) de 3-bromo-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida y 1,09 g (0,94 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio(0) en 125 ml de dioxano se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añaden
 5 4,81 g (11,33 mmol) de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea así como 150 ml de dioxano a temperatura ambiente seguidos de una solución de 2,19 g (37,77 mmol) de fluoruro de potasio en 25 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 18 h. El medio de reacción se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en acetato de etilo, se
 10 lava con agua, después la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: cloruro de metileno / metanol (98/2 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 1,73 g de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido pardo.

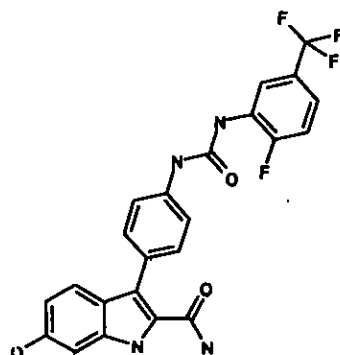
R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, $-\delta$ en ppm): 3,78 (s, 3H); 6,30 (m disperso, 1H); 6,71 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H); 6,91 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,28 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); de 7,32 a 7,45 (m disperso, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,42 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,51 (dd, $J = 9,0$ y $11,0$ Hz, 1H); 7,60 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,64 (dd, $J = 2,0$ y $7,5$ Hz, 1H);
 20 8,99 (s ancho, 1H); 9,37 (s ancho, 1H); 11,4 (s ancho, 1H).

ES: $m/z=487$ (MH^+), $m/z=470$ ($\text{MH}^+ - \text{NH}_3$) pico de base.

La 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea se puede preparar según el modo operatorio descrito en la patente US 2005043347 A1.

25 La 3-bromo-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida se puede preparar como se ha descrito en el ejemplo 25.

Ejemplo 27: 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida



Una suspensión de 1,11 g (2,28 mmol) de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida en 100 ml de cloruro de metileno se enfría a -5°C en un baño de acetona/dióxido de carbono sólido, después se añaden gota a gota a -5°C 12,34 ml (12,34 mmol) de una solución de tribromuro de boro 1 M en cloruro de metileno. La reacción se agita durante 2 h a aproximadamente 0°C y después a temperatura ambiente durante 26 h. A continuación el medio de reacción se enfría a aproximadamente 0°C en un baño de agua/hielo y se añaden gota a gota 30 ml de ácido clorhídrico 1 N seguido de 50 ml de cloruro de metileno y 30 ml de agua. La mezcla se agita a aproximadamente 0°C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se filtra el medio de reacción sobre vidrio frito para dar un sólido pardo. Se purifica éste por cromatografía rápida [eluyente: cloruro de metileno / metanol (95/5 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 840 mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido pardo.

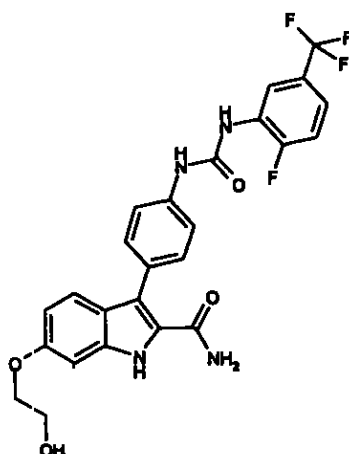
R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, $-\delta$ en ppm): 6,21 (m disperso, 1H); 6,58 (dd, $J = 2,0$ y $8,5$ Hz, 1H); 6,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,30 (m disperso, 1H); 7,40 (m, 3H); 7,51 (dd, $J = 9,0$ y $11,0$ Hz, 1H); 7,58 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,65 (dd, $J = 2,0$ y $7,5$ Hz, 1H); 8,92 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 9,23 (s, 1H); 9,29 (s, 1H); 11,2 (s, 1H).

ES: $m/z=471$ ($\text{M} - \text{H}$)⁻ pico de base.

La 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida se puede preparar como se ha descrito en el ejemplo 26.

25

Ejemplo 28: 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-6-(2-hidroxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxamida



Se añaden 1,23 g (8,90 mmol) de carbonato de potasio a temperatura ambiente a una solución de 260 mg (0,59 mmol) de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida en 10 ml de dimetilformamida.

- 5 Después se añaden 0,69 ml (8,89 mmol) de yodoetanol a temperatura ambiente. El medio de reacción se calienta a 110 °C durante 2 h 30 min. El medio se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y después la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida.

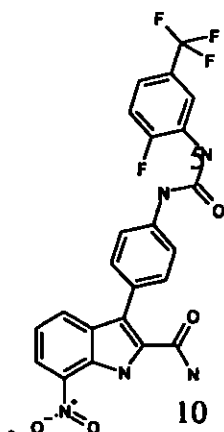
- 10 El producto bruto se purifica por LC/MS preparativa. Después de evaporación de los disolventes a sequedad a presión reducida, el residuo obtenido se tritura con acetato de etilo y éter diisopropílico y después de filtración, se obtienen 48 mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-6-(2-hidroxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido gris.

- R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, - δ en ppm): 3,75 (q, J = 5,5 Hz, 2H); 4,00 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 4,86 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 6,30 (m disperso, 1H); 6,73 (dd, J = 2,0 y 9,0 Hz, 1H); 6,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,32 a 7,47 (m disperso, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,42 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (dd, J = 9,0 y 11,0 Hz, 1H); 7,59 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,65 (dd, J = 2,5 y 7,5 Hz, 1H); 8,97 (s ancho, 1H); 9,33 (s ancho, 1H); 11,4 (s, 1H).

- 20 ES: m/z=517(MH⁺) pico de base, m/z=500 (MH⁺ - NH₃).

La 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida se puede preparar como se ha descrito en el ejemplo 27.

- 25 **Ejemplo 29: 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-7-nitro-1H-indol-2-carboxamida**



Una suspensión de 2,70 g (9,5 mmol) de 3-bromo-7-nitro-1H-indol-2-carboxamida y 1,10 g (0,95 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio(0) en 135 ml de dioxano se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añaden 4,84 g (11,41 mmol) de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea así como 165 ml de dioxano a temperatura ambiente seguidos de una solución de 2,215 g (38,13 mmol) de fluoruro de potasio en 27 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 18 h. Se añade entonces una espátula de negro de carbón al medio de reacción a aproximadamente 50 °C, después se agita éste a 50 °C durante 10 minutos. El medio de reacción se filtra sobre celita y después se lava con acetato de etilo. El filtrado se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en acetato de etilo, se lava con agua, después la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: cloruro de metileno / metanol (99/1 después 98/2 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 3,44 g de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-7-nitro-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido amarillo.

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, – δ en ppm): 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,45 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (dd, J = 9,0 y 11,0 Hz, 1H); 7,59 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,69 (m disperso, 2H); 7,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,65 (dd, J = 2,5 y 7,5 Hz, 1H); 8,95 (d ancho, J = 2,5 Hz, 1H); 9,32 (s, 1H); 11,55 (s, 1H).

ES: m/z=500 (M – H)⁺ pico de base.

La 3-bromo-7-nitro-1H-indol-2-carboxamida se puede preparar de la siguiente manera:

Una suspensión de 2,57 g (12,53 mmol) de 7-nitro-1H-indol-2-carboxamida en 35 ml de piridina se enfría a 0 °C en un baño de agua/hielo. Después se añade a 0 °C gota a gota una solución de 4,01 g (12,53 mmol) de tribromuro de piridinio en 20 ml de piridina, después se agita la reacción a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 16 h. Se añaden entonces al medio de reacción 70 ml de agua helada. A continuación se agita éste a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se filtra sobre vidrio fritado para dar 2,81 g de 3-bromo-7-nitro-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido pardo.

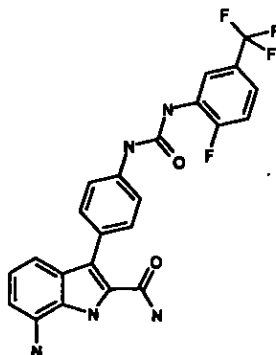
El: $m/z=283$ (M^+) pico de base, $m/z=266$ ($M - NH_3$)⁺, $m/z=220$ ($m/z=266 - NO_2$)⁺, $m/z=141$ ($m/z=220 - Br$)⁺.

La 7-nitro-1H-indol-2-carboxamida se puede preparar de la siguiente manera:

Una suspensión de 133 mg (0,57 mmol) de 7-nitroindol-2-carboxilato de etilo en 3,84 ml de amoníaco acuoso al 28 % se calienta a 50 °C en un tubo de vidrio tapado durante 18 h. El medio de reacción se filtra sobre vidrio fritado. El sólido amarillo obtenido se lava con agua y ciclohexano y después se seca a vacío. Se obtienen 70 mg de 7-nitro-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido amarillo.

ES: $m/z=206$ (MH^+) pico de base.

Ejemplo 30: 7-Amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



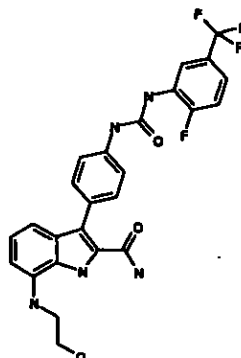
Se añaden 3,28 g de paladio sobre carbón a una suspensión de 3,42 g (6,82 mmol) de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-7-nitro-1H-indol-2-carboxamida en 480 ml de metanol. La mezcla de reacción se hidrogena a 30 °C bajo 3 bares de presión durante 2 h en un autoclave y después se filtra sobre celita. El filtrado se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se tritura con acetato de etilo y un poco de cloruro de metileno y después se filtra. Se obtienen 1,30 g de 7-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido gris.

R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, $-\delta$ en ppm): 5,40 (s ancho, 2H); 6,17 (m disperso, 1H); 6,41 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,78 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,41 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,47 (m disperso, 1H); 7,51 (dd, $J = 9,0$ y $11,0$ Hz, 1H); 7,61 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,65 (dd, $J = 2,0$ y $7,5$ Hz, 1H); 8,99 (m disperso, 1H); 9,33 (m disperso, 1H); 11,25 (s ancho, 1H).

ES: $m/z=472$ (MH^+) pico de base, $m/z=455$ ($\text{MH}^+ - \text{NH}_3$).

La 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-7-nitro-1H-indol-2-carboxamida se puede preparar como se ha descrito en el ejemplo 29.

10 **Ejemplo 31: 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-7-(2-hidroxi-etilamino)-1H-indol-2-carboxamida**



15 Una suspensión de 160 mg (0,34 mmol) de 7-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida y 20 mg (0,34 mmol) de 2-hidroxiacetaldehído en 16 ml de metanol y 19,43 μl (0,34 mmol) de ácido acético se calienta a 50°C durante 3 h, después se añaden 64 mg (1,02 mmol) de cianoborohidruro de sodio a temperatura ambiente y la reacción se agita a esta

20 temperatura durante 16 h. La reacción se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en acetato de etilo y agua, después se alcaliniza hasta pH 10 con hidróxido de sodio al 30 %. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: cloruro de metileno /

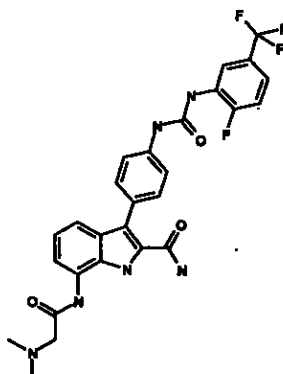
25 metanol (94/6 en volumen)]. El sólido pardo obtenido se tritura con acetato de etilo y un poco de éter y después de filtración, se obtienen 14 mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-7-(2-hidroxi-etilamino)-1H-indol-2-carboxamida bajo la forma de un sólido pardo.

R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, $-\delta$ en ppm): 3,25 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,67 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H); 4,72 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 5,95 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 6,17 (m disperso, 1H); 6,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); de 7,35 a 7,48 (m, 4H); 7,51 (m, 1H); 7,60 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,65 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,97 (s ancho, 1H); 9,33 (s, 1H); 11,4 (s, 1H).

ES: $m/z=516(\text{MH}^+)$ pico de base, $m/z=499(\text{MH}^+ - \text{NH}_3)$.

La 7-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida se puede obtener como se ha descrito en el ejemplo 30.

10 **Ejemplo 32: 7-(2-Dimetilamino-acetilamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida**



15

Se añaden 14,78 μl (0,11 mmol) de trietilamina a temperatura ambiente a una suspensión de 50 mg (0,11 mmol) de 7-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 11 mg (0,11 mmol) de N,N-dimetilglicina, 20 mg (0,10 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 16 mg (0,10 mmol) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol en 6 ml de cloruro de metileno. A continuación se añaden 2 ml de dimetilformamida para solubilizar la mezcla. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h. El medio de reacción se diluye por adición de cloruro de metileno, después se lava sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después agua. La fase acuosa se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: cloruro de metileno / metanol (95/5 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 50 mg de 7-(2-

25

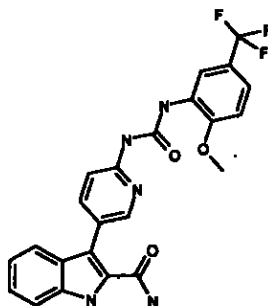
dimetilamino-acetilamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido crema.

R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, $-\delta$ en ppm): 2,34 (s, 6H); 3,21 (s, 2H); 6,35 (m disperso, 1H); 7,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,43 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,51 (m, 1H); 7,58 (m disperso, 1H); 7,63 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,85 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,64 (dd, $J = 2,5$ y 7,5 Hz, 1H); 9,00 (s ancho, 1H); 9,38 (s, 1H); 9,86 (s, 1H); 11,55 (s, 1H).

ES: $m/z=557$ (MH^+) pico de base, $m/z=540$ ($\text{MH}^+ - \text{NH}_3$).

La 7-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida puede ser obtenida como se ha descrito en el ejemplo 30.

Ejemplo 33: 3-{6-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il}-1H-indol-2-carboxamida



Una suspensión de 400 mg (1,67 mmol) de 3-bromo-1H-indol-2-carboxamida y 193 mg (0,17 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio(0) en 9,25 ml de dioxano se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añaden 805 mg (1,84 mmol) de 1-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-urea así como 10 ml de dioxano a temperatura ambiente seguidos de una solución de 389 mg (6,69 mmol) de fluoruro de potasio en 1,75 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 18 h. El medio de reacción se recoge en acetato de etilo, se lava con agua, después la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: cloruro de metileno / metanol (97/3 en volumen)]. El sólido de color beige obtenido después de concentración de las fracciones a sequedad a presión reducida se tritura con metanol, seguido después por filtración sobre vidrio fritado y se obtienen 26 mg de 3-{6-[3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il}-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido blanco.

R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, $-\delta$ en ppm): 4,00 (s, 3H); 7,03 (m disperso, 1H); 7,10 (t ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,27 (t ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,36 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H); 7,42 (m disperso, 1H); 7,49 (m, 3H); 7,88 (dd, $J = 2,5$ y $8,5$ Hz, 1H); 8,41 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 8,65 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 10,05 (s, 1H); 11,5 (m muy disperso, 1H); 11,75 (s ancho, 1H).

ES: $m/z=470$ (MH^+) pico de base.

La 3-bromo-1H-indol-2-carboxamida se puede preparar de la siguiente manera:

Una mezcla de 5 g (18,65 mmol) de 3-bromo-1H-indol-2-carboxilato de metilo y 70 ml de amoníaco 7 N en metanol se calienta a 100°C durante 23 h en un autoclave. Después se evapora el medio de reacción a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: acetato de etilo / heptano (50/50 en volumen)]. El sólido rosa obtenido después de la concentración de las fracciones a sequedad a presión reducida se solubiliza en aproximadamente 100 ml de acetato de etilo, y se añade una espátula de carbón vegetal. Después de agitación durante algunos minutos seguida por filtración, el filtrado se evapora a presión reducida y se obtienen 3,11 g de 3-bromo-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido amarillo claro.

ES: $m/z=239$ (MH^+) pico de base.

El 3-bromo-1H-indol-2-carboxilato de metilo se puede preparar como se ha descrito en el ejemplo 1.

La 1-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-urea se puede preparar de la siguiente manera:

Una suspensión de 539 mg (1,92 mmol) de triciclohexilfosfina y 295 mg (0,52 mmol) de bis(dibencilidenacetona)-paladio en 25 ml de dioxano se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 10 minutos. Se añaden 5 g (12,82 mmol) de 1-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea al medio de reacción seguido de 125 ml de dioxano, 4,40 g (17,3 mmol) de bis(pinacolato)diborano y 1,89 g (19,2 mmol) de acetato de potasio. La reacción se calienta a reflujo bajo argón durante 5 h 30 min y después se añaden 300 ml de agua a temperatura ambiente. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se filtra sobre vidrio fritado y el sólido obtenido se lava con un poco de agua. Se obtienen 5,42 g de 1-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-urea bajo la forma de un sólido verde pálido.

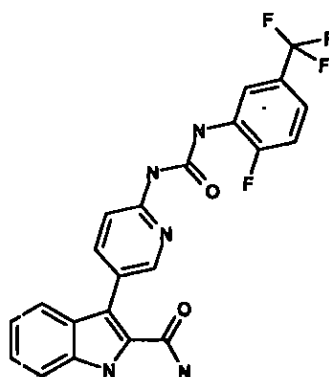
El: $m/z=437$ (M^+) pico de base, $m/z=220$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{B}^+$), $m/z=191$ ($\text{C}_8\text{H}_8\text{NOF}_3^+$).

La 1-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea se puede preparar de la siguiente manera:

Se añade una solución de 11,05 g (57,80 mmol) de 2-metoxi-5-trifluorometil-anilina en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro a 0 °C en 3 minutos a una solución de 6 g (20,23 mmol) de trifosgeno en 500 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se añaden a 0 °C 16,50 ml (116,80 mmol) de trietilamina. La reacción se agita a 0 °C durante 10 minutos, después a temperatura ambiente durante 1 h 45 min. Después se añade una solución de 10 g (57,80 mmol) de 2-amino-5-bromopiridina en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro a temperatura ambiente. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se filtra la mezcla sobre vidrio fritado y el sólido blanco obtenido se lava con tetrahidrofurano y un poco de acetato de etilo. Se evapora el filtrado a sequedad a presión reducida y se obtiene un sólido amarillo pálido. Se tritura éste con acetato de etilo y agua y después de filtración sobre vidrio fritado, se obtienen 12,04 g de 1-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea, bajo la forma de un sólido blanco.

El: $m/z=389$ (M^+), $m/z=191$ ($C_8H_8NOF_3^+$), $m/z=172$ ($C_5H_5N_2Br^+$) pico de base.

Ejemplo 34: 3-{6-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il}-1H-indol-2-carboxamida



Una suspensión de 186 mg (0,78 mmol) de 3-bromo-1H-indol-2-carboxamida y 90 mg (0,08 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio(0) en 9,25 ml de dioxano se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añaden 398 mg (0,94 mmol) de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-urea así como 10 ml de dioxano a temperatura ambiente seguidos de una solución de 181 mg (3,12 mmol) de fluoruro de potasio en 1,75 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 18 h. El medio de reacción se evapora a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía rápida [eluyente: cloruro de metileno / metanol (98/2 en volumen)]. Después de concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 28 mg de 3-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il}-1H-indol-2-carboxamida, bajo la forma de un sólido blanco.

R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, – δ en ppm): 7,10 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,12 (m disperso, 1H); 7,28 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); de 7,40 a 7,58 (m, 6H); 7,91 (dd, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); 8,37 (d ancho, J = 2,0 Hz, 1H); 8,71 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); 10,05 (s ancho, 1H); 11,3 (m muy disperso, 1H); 11,75 (s ancho, 1H).

5 ES: m/z=458(MH⁺) pico de base.

Ejemplos 35 a 54:

El modo operatorio que sigue se aplica a cada reacción objetivo poniendo en juego los reactivos 1 a 20 y la 3-(4-amino-fenil)-1H-indol-2-carboxamida.

Tabla A: Reactivos utilizados

#	Nombre del isocianato precursor	Fórmula	MW (g/mol)	Cantidad (mg)
1	ISOCIANATO DE 4-CLOROFENILO	C ₇ H ₄ ClNO	153,57	59,800
2	ISOCIANATO DE P-TOLILO	C ₈ H ₇ NO	133,15	51,928
3	ISOCIANATO DE 4-FLUOROFENILO	C ₇ H ₄ FNO	137,11	53,472
4	ISOCIANATO DE 4-DIMETILAMINOFENILO	C ₉ H ₁₀ N ₂ O	162,19	63,254
5	ISOCIANATO DE 4-TERC-BUTILFENILO	C ₁₁ H ₁₃ NO	175,23	68,339
6	ISOCIANATO DE 3-FLUORO-4-METILFENILO	C ₈ H ₆ FNO	151,14	59,944
7	ISOCIANATO DE 4-(TRIFLUOROMETILTIO)FENILO	C ₈ H ₄ F ₃ NOS	219,19	85,484
8	ISOCIANATO DE 4-(DIFLUOROMETOXI)FENILO	C ₈ H ₅ F ₂ NO ₂	185,13	72,200
9	ISOCIANATO DE 2-(DIFLUOROMETOXI)FENILO	C ₈ H ₅ F ₂ NO ₂	185,13	73,680
10	ISOCIANATO DE 3-METOXIFENILO	C ₈ H ₇ NO ₂	149,15	59,360
11	ISOCIANATO DE 4-METOXIFENILO	C ₈ H ₇ NO ₂	149,15	59,360
12	ISOCIANATO DE 3-CLORO-4-FLUOROFENILO	C ₇ H ₃ ClFNO	171,56	68,280
13	ISOCIANATO DE 2-TIENILO	C ₅ H ₃ NOS	125,15	49,810
14	ISOCIANATO DE 3-BROMOFENILO	C ₇ H ₄ BrNO	198,02	78,810
15	ISOCIANATO DE 3-FLUOROFENILO	C ₇ H ₄ FNO	137,11	54,570
16	ISOCIANATO DE 3-CLOROFENILO	C ₇ H ₄ ClNO	153,57	61,120
17	ISOCIANATO DE 4-(TRIFLUOROMETIL)FENILO	C ₈ H ₄ F ₃ NO	187,12	74,470
18	ISOCIANATO DE 3-ETILFENILO	C ₉ H ₉ NO	147,18	58,580
19	ISOCIANATO DE 4-ISOPROPILFENILO	C ₁₀ H ₁₁ NO	161,2	64,160
20	ISOCIANATO DE 5-METIL-2-(TRIFLUOROMETIL)-3-FURILO	C ₇ H ₄ F ₃ NO ₂	191,11	76,000

Se prepara una solución de 3-(4-amino-fenil)-1H-indol-2-carboxamida en un disolvente de tal forma que 100 mg de compuesto sean distribuidos en 9 ml de THF por cada reactor utilizado (reacciones 1 a 13) o en 5 ml de tolueno (reacciones 14 a 20).

- 5
- En un reactor adaptado a síntesis paralelas (Carrousel Radley o Buchi Syncore), se colocan 100 mg de 3-(4-amino-fenil)-1H-indol-2-carboxamida en solución a 20 °C y después se introduce el isocianato correspondiente (ref de 1 a 20, tabla A). La mezcla de reacción se agita a 20 °C durante 39 horas. El conjunto se concentra a sequedad a presión reducida y después se recoge en 5 ml de diclorometano.
- 10
- Según su solubilidad en diclorometano los compuestos se tratan de diferentes formas:
1. los compuestos generados a partir de los precursores 2, 5, 14 solubles en diclorometano, se purifican por cromatografía sobre gel de sílice, después reunión, y evaporación de las fracciones que contienen el compuesto buscado. Las
- 15
- características de los compuestos aislados se describen más adelante.

Tabla B1

Precursor	Condiciones de purificación	Compuesto aislado																
2	Biotage Quad 3, Cartouche Si 12+M, 32-63 µm, 60 Angst. elución diclorometano/acetato de etilo, 9/1	3-[4-(3- <i>p</i> -tolil-ureido)-fenil]-1H- indol-2-carboxamida, 164 mg																
5	Biotage Quad 3, Cartouche Si 12+M, 32-63 µm, 60 Angst. elución diclorometano/acetato de etilo, 9/1	3-{4-[3-(4- <i>terc</i> -butil-fenil)- ureido]-fenil}-1H-indol-2- carboxamida, 78,5 mg																
14	Intelliflash, diclorometano/acetona 9/1, Cartouche RS12, Silice 50 µm 60 Angst., 15 ml/min <table><tr><td>T</td><td>% Acetona</td><td>T</td><td>% Acetona</td></tr><tr><td>0</td><td>0</td><td>12</td><td>10</td></tr><tr><td>5</td><td>5</td><td>20</td><td>10</td></tr><tr><td>10</td><td>5</td><td></td><td></td></tr></table>	T	% Acetona	T	% Acetona	0	0	12	10	5	5	20	10	10	5			3-{4-[3-(3-bromo-fenil)-ureido]- fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 80 mg
T	% Acetona	T	% Acetona															
0	0	12	10															
5	5	20	10															
10	5																	

2. los compuestos generados a partir de los precursores 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15-20 insolubles en estas condiciones, se trituran en diclorometano, se filtran, se lavan y después se secan. Los compuestos siguientes procedentes de los precursores 3, 7, 9 a 13, 15 a 20 se aíslan y caracterizan. Las características de los compuestos aislados se describen más adelante.

Tabla B2

Precursor	Compuesto aislado, cantidad (mg)
3	3-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 106,8 mg
7	3-{4-[3-(4-Trifluorometilsulfanil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 180,7 mg
9	3-{4-[3-(2-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 86,8 mg
10	3-{4-[3-(3-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 102,1 mg
11	3-{4-[3-(4-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 117,4 mg
12	3-{4-[3-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 29 mg
13	3-{4-[3-(Tiofen-2-il-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida, 17,7 mg
15	3-{4-[3-(3-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 109 mg
16	3-{4-[3-(3-Cloro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 120 mg
17	3-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 147 mg
18	3-{4-[3-(3-Etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 133 mg
19	3-{4-[3-(4-Isopropil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 140 mg
20	3-{4-[3-(5-Metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 120 mg

3. los compuestos procedentes de los precursores 6, 8 se recogen en acetonitrilo, se trituran, se filtran, se lavan y se secan. Se aíslan, identifican y caracterizan los compuestos siguientes. Las características de los compuestos aislados se describen más adelante.

VB2

Tabla B3

Precursor	Compuesto aislado y cantidad
6	3-{4-[3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 147 mg
8	3-{4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 135 mg

4. los compuestos procedentes de los precursores 1 y 4 se purifican por LCMS preparativa.

Tabla B4

Precursor	Compuesto aislado y cantidad
1	3-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 73,8 mg
4	3-{4-[3-(4-Dimetilamino-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida, 83,6 mg

10

Tabla C: productos aislados e identificados así como sus características

15

ejemplo	precursor	Nombre del compuesto aislado	MH+	Tiempo de Retención (min)	Método de análisis
35	5	3-{4-[3-(4- <i>tert</i> -Butil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	427	9,83	Método B
36	7	3-{4-[3-(4-Trifluorometilsulfanil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	471	9,92	Método B

37	8	3-{4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	437	3,99	Método A
38	6	3-{4-[3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	403	7,17	Método A
39	1	3-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	405	4,08	Método A
40	4	3-{4-[3-(4-Dimetilamino-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	414	2,73	Método A
41	2	3-[4-(3- <i>p</i> -Tolil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida	385	8,83	Método B
42	3	3-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	389	8,59	Método B
43	12	3-{4-[3-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	423	4,17	Método A
44	13	3-[4-(3-Tiofen-2-il-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida	377	3,64	Método A
45	9	3-{4-[3-(2-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	437	4,08	Método A
46	10	3-{4-[3-(3-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	401	3,85	Método A
47	11	3-{4-[3-(4-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	401	3,7	Método A
48	14	3-{4-[3-(3-Bromo-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	450	4,19	Método A
49	15	3-{4-[3-(3-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	389	3,94	Método A
50	16	3-{4-[3-(3-Cloro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	405	4,13	Método A
51	17	3-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-	439	4,28	Método A

BY

		carboxamida			
52	18	3-{4-[3-(3-Etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	399	4,16	Método A
53	19	3-{4-[3-(4-Isopropil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	413	4,34	Método A
54	20	3-{4-[3-(5-Metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida	443	4,24	Método A

Métodos analíticos LCMS

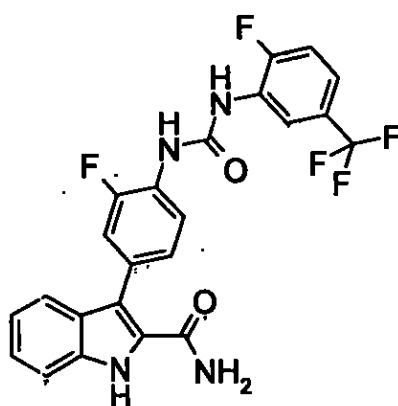
Método A	T min	% A
LCMS Micromass modelo Platform II. Condiciones cromatográficas: Eluyente: A: agua +0,1 % de HCOOH / B: Acetonitrilo Columna: Thermo Hypersil Gold, 50x3 mm, 3 µM (Ref 25003-053030) Gradiente: inverso	0	95
	5	5
	5,5	5
	6,5	95
	7	95

Método B	T min	% A
LC/MS Micromass modelo Platform II. Condiciones cromatográficas: Gradiente: A agua +0,1 % de HCOOH / B MeOH. Columna: Waters, Xbridge, 3x100 mm, 3,5 µm (ref 186003027). Gradiente: inverso	0	95
	10	5
	11	95
	13	95

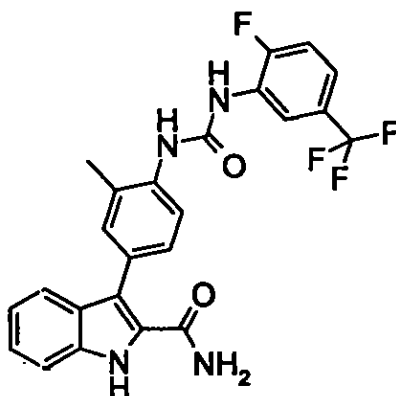
5

Métodos preparativos LCMS:

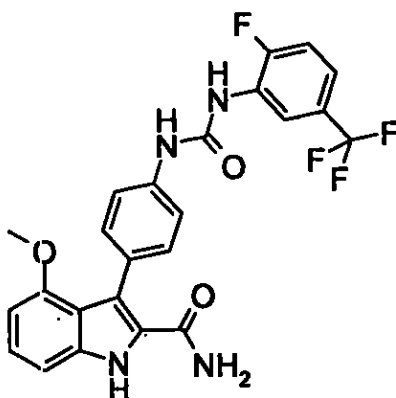
Los productos han sido purificados por LC/MS utilizando un sistema Waters FractionsLynx compuesto de una bomba para gradiente Waters modelo 600, una



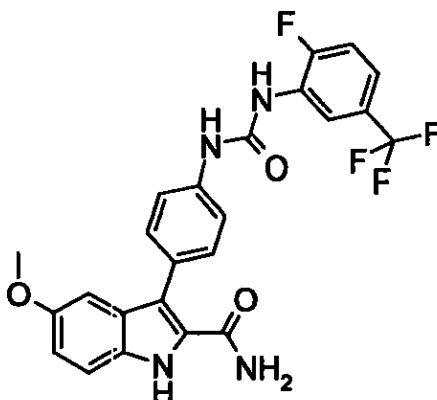
Ejemplo 59: 3-(4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-metil-fenil)-1H-indol-2-carboxamida



5 Ejemplo 60: 4-Metoxi-3-(4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil)-1H-indol-2-carboxamida

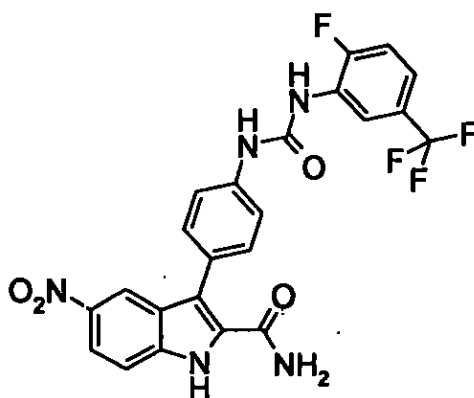


Ejemplo 61: 5-Metoxi-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



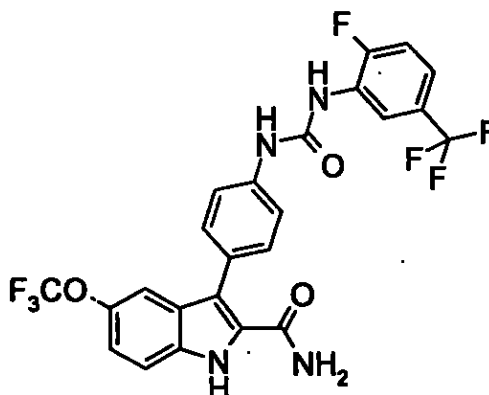
indol-2-carboxamida

Ejemplo 62: 5-Nitro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



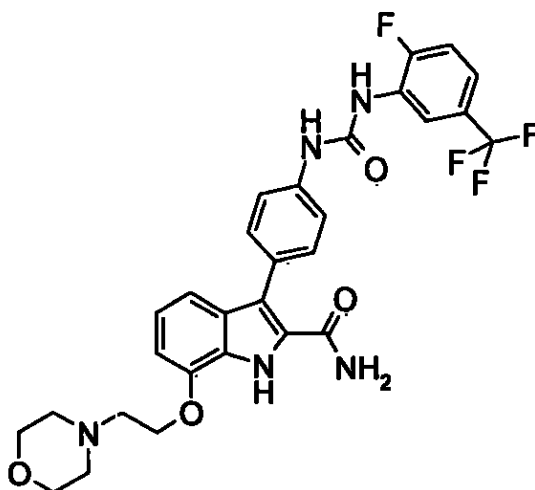
5

Ejemplo 63: 5-Trifluorometoxi-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida

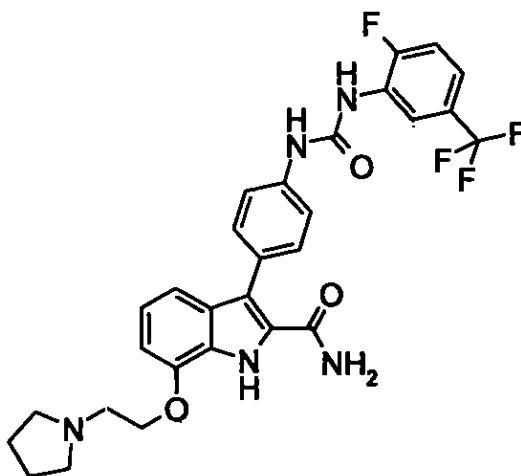


Ejemplo 64: 7-(2-Morfolin-1-iletoxi)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida

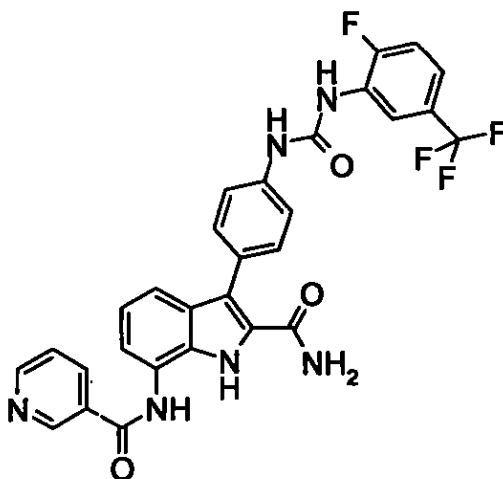
10



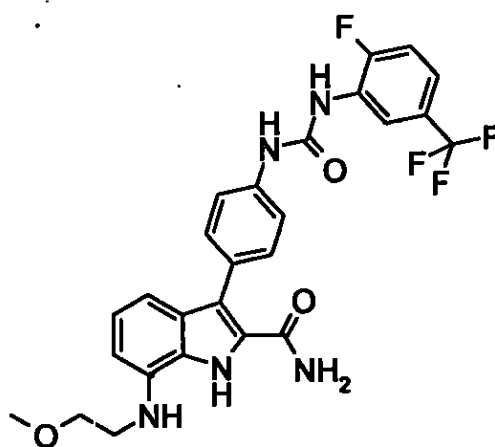
Ejemplo 65: 7-(2-Pirrolidin-1-iletoxi-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil})-1H-indol-2-carboxamida



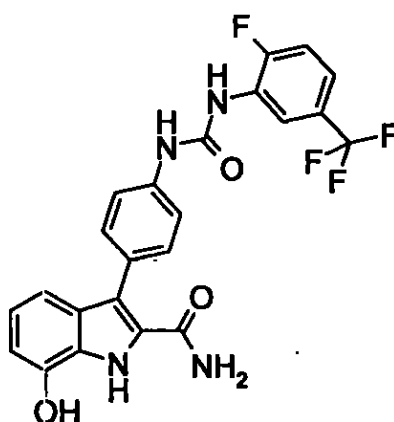
5 Ejemplo 66: 7-(3-Piridin-3-ilcarbonilamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



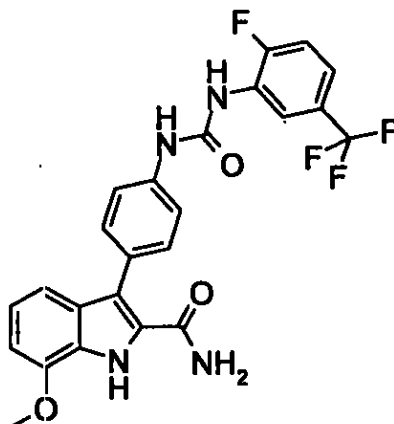
Ejemplo 67: 7-(3-Metoxi-etilamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



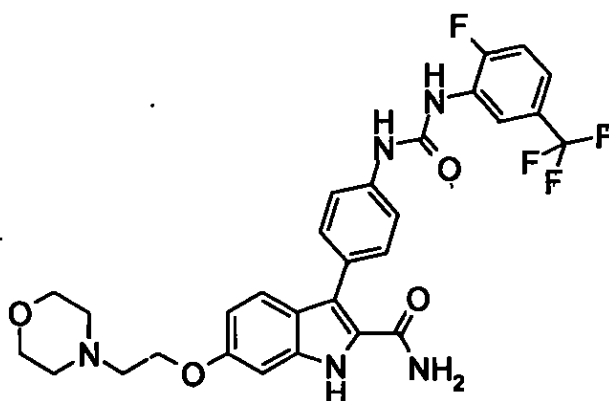
Ejemplo 68: 7-hidroxi-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



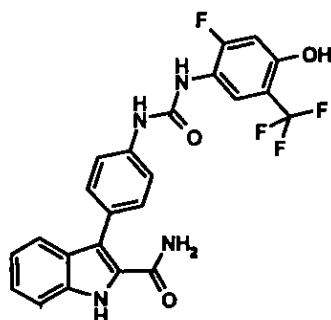
5 **Ejemplo 69:** 7-Metoxi-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



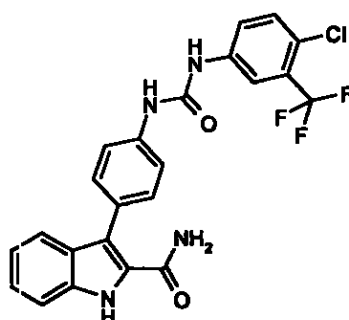
Ejemplo 70: 6-(2-Morfolin-1-iletoxi)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



Ejemplo 71: 3-{4-[3-(2-Fluoro-4-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



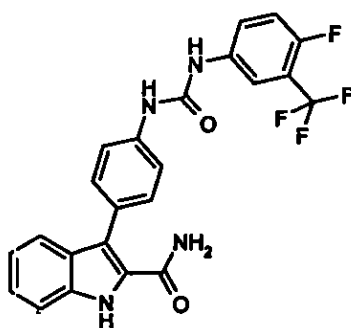
Ejemplo 72: 3-{4-[3-(4-Chloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



SM: $m/z = 473$ (MH^+).
Tiempo de retención (min) = 4,2

Ejemplo 73: 7-(2-Morfolin-1-iletoxi)-3-{4-[3-(4-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida

15

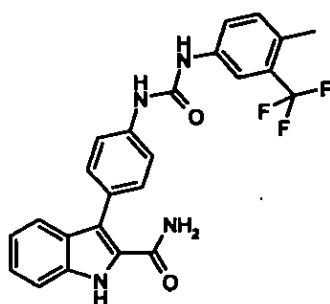


SM: $m/z = 457$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 4,0

5

Ejemplo 74: 7-(2-Morfolin-1-iletoxi)-3-{4-[3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



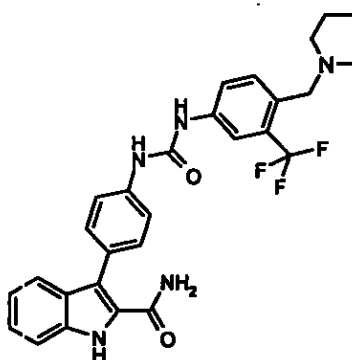
10

SM: $m/z = 453$ (MH^+).

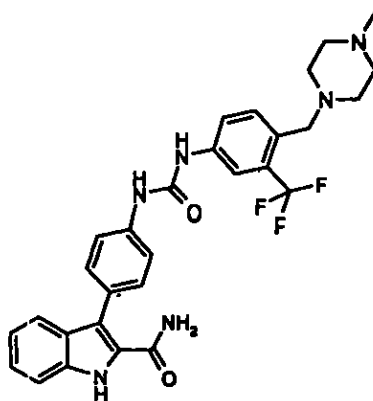
Tiempo de retención (min) = 4,12

Ejemplo 75: 3-{4-[3-(4-(Pirrolidin-1-ilmetoxi)-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida

15

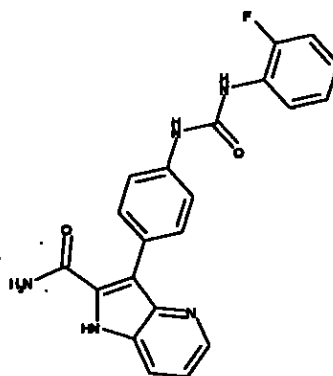


Ejemplo 76: 3-{4-[3-(4-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida



Ejemplo 77: 3-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida

5

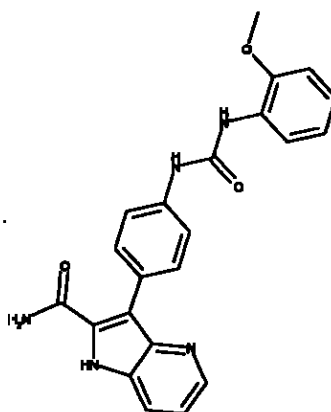


SM: $m/z = 390$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 2,8

10

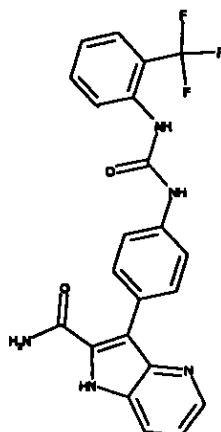
Ejemplo 78: 3-{4-[3-(2-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida



SM: $m/z = 402$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 2,9

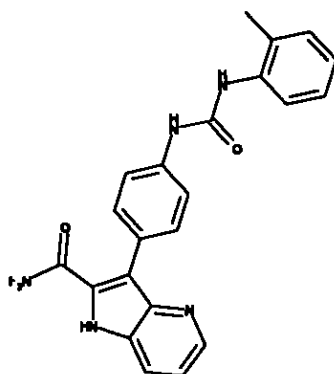
5 **Ejemplo 79: 3-[4-[3-(2-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida**



10 SM: $m/z = 440$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3,1

Ejemplo 80: 3-[4-[3-(o-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida

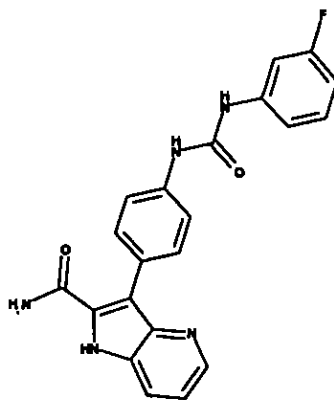


15

SM: $m/z = 386$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 2,9

Ejemplo 81: 3-{4-[3-(3-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida



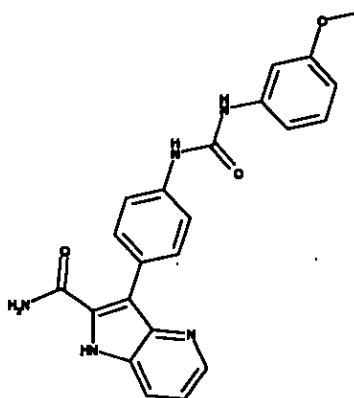
5

SM: $m/z = 390$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3

Ejemplo 82: 3-{4-[3-(3-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida

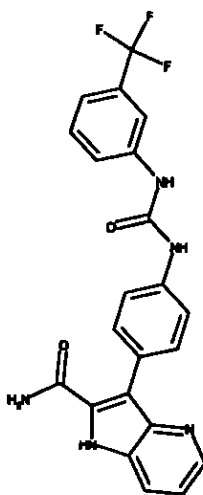
10



SM: $m/z = 402$ (MH^+).

15 Tiempo de retención (min) = 2,8

Ejemplo 83: 3-{4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida

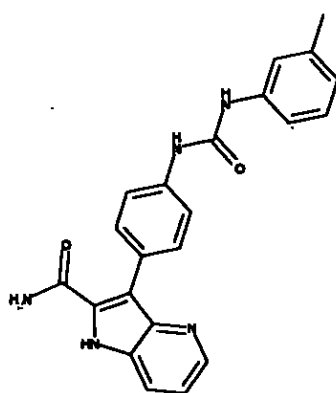


SM: $m/z = 440$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3,3

5

Ejemplo 84: 3-[4-(3-*m*-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida

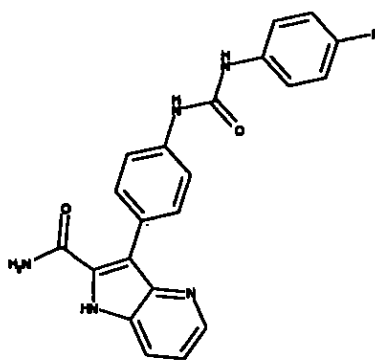


10 SM: $m/z = 386$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3

Ejemplo 85: 3-[4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida

15

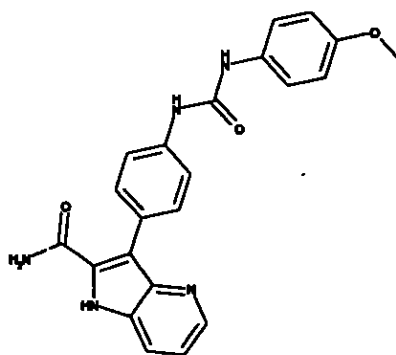


SM: $m/z = 390$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 2,9

5

Ejemplo 86: 3-{4-[3-(4-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida



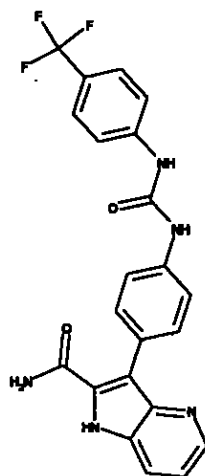
10

SM: $m/z = 402$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 2,7

Ejemplo 87: 3-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida

15

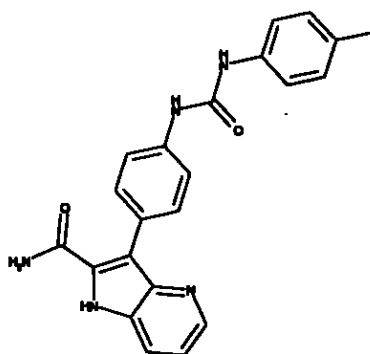


SM: $m/z = 440$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3,4

5

Ejemplo 88: 3-[4-(3-*p*-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxamida

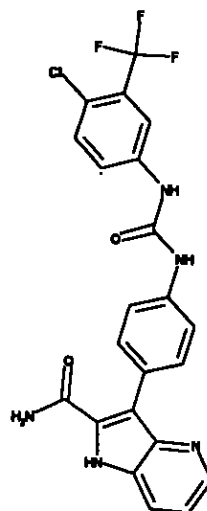


10 SM: $m/z = 386$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3

Ejemplo 89: 3-{4-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxamida

15

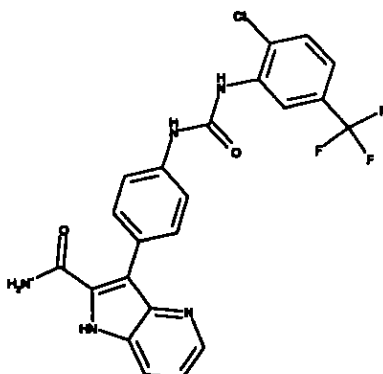


SM: $m/z = 474$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3,6

5

Ejemplo 90: 3-{4-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-2-carboxamida



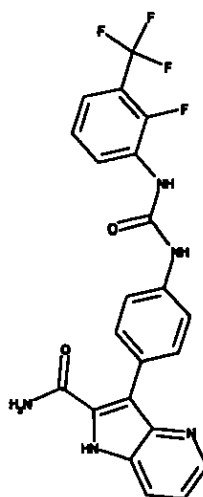
10

SM: $m/z = 474$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3,4

Ejemplo 91: 3-{4-[3-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-2-carboxamida

15

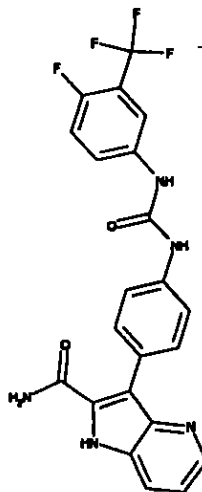


SM: $m/z = 458$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3,4

5

Ejemplo 92: 3-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-2-carboxamida



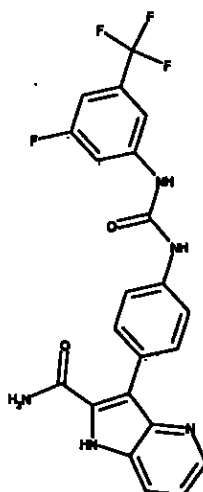
10

SM: $m/z = 458$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3,4

Ejemplo 93: 3-{4-[3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-2-carboxamida

15

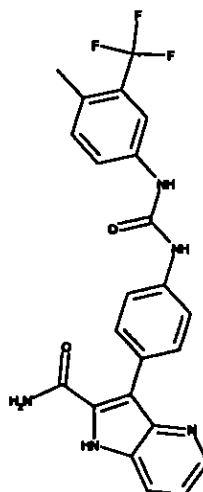


SM: $m/z = 458$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3,5

5

Ejemplo 94: 3-{4-[3-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-2-carboxamida



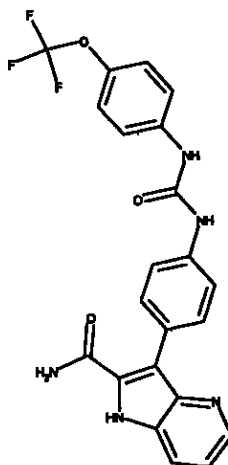
10

SM: $m/z = 454$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3,5

Ejemplo 95: 3-{4-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-2-carboxamida

15

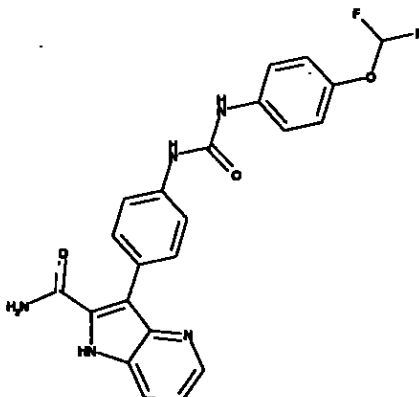


SM: $m/z = 456$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3,5

5

Ejemplo 96: 3-{4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida



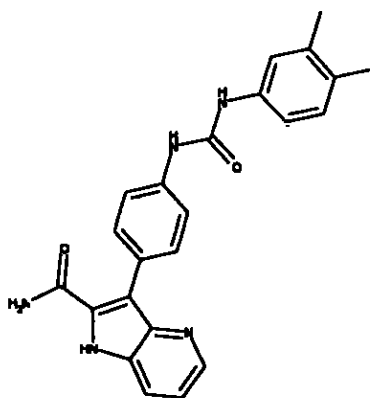
10

SM: $m/z = 438$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3,2

Ejemplo 97: 3-{4-[3-(3,4-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida

15

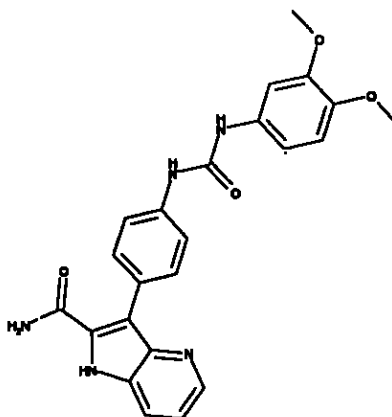


SM: $m/z = 400$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3,2

5

Ejemplo 98: 3-{4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida



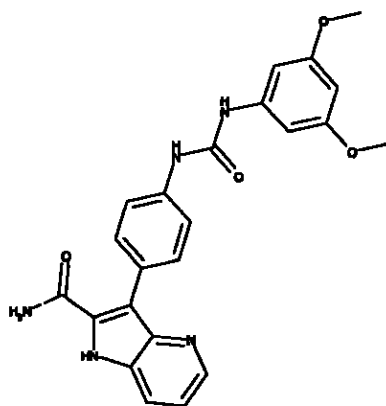
10

SM: $m/z = 432$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 2,6

Ejemplo 99: 3-{4-[3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida

15

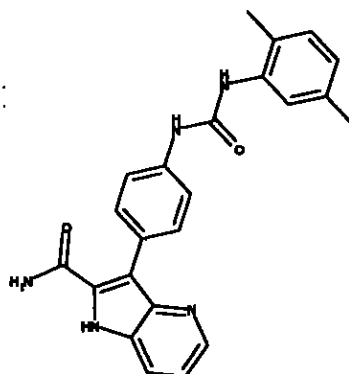


SM: $m/z = 432$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 2,9

5

Ejemplo 100: 3-{4-[3-(2,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida



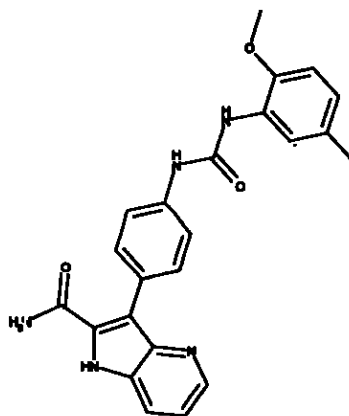
10

SM: $m/z = 400$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3,1

Ejemplo 101: 3-{4-[3-(2-Metoxi-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida

15

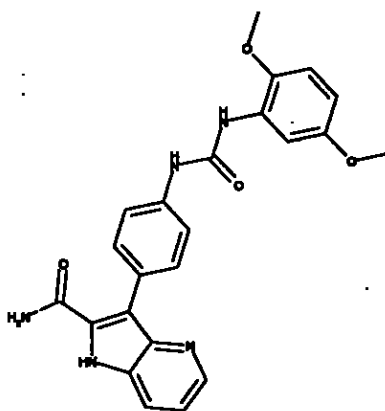


SM: $m/z = 416$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3,1

5

Ejemplo 102: 3-{4-[3-(2,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrglo[3,2-b]plridin-2-carboxamida



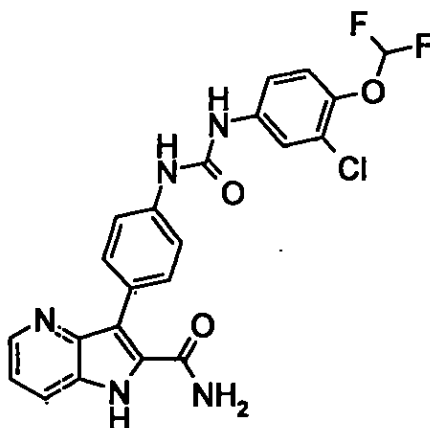
10

SM: $m/z = 432$ (MH^+).

Tiempo de retención (min) = 3

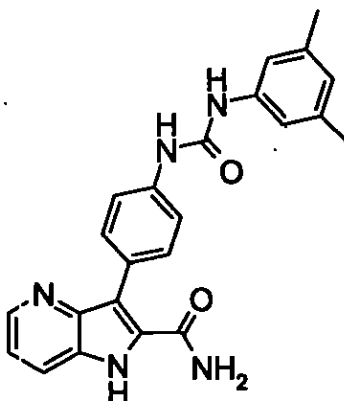
Ejemplo 103: 3-{4-[3-(3-Cloro-4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxamida

15



SM: $m/z = 471$ (MH^+).

- 5 **Ejemplo 104:** 3-{4-[3-(3,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida



- 10 SM: $m/z = 400$ (MH^+).

Determinación de la actividad de los compuestos – Protocolos experimentales

1. KDR

- 15 El efecto inhibitor de los compuestos se determina en un ensayo de fosforilación de sustrato por la enzima KDR *in vitro* por una técnica de centelleo (placa de 96 pocillos, NEN).

- 20 El dominio citoplásmico de la enzima KDR humana ha sido clonado bajo la forma de fusión GST en el vector de expresión de baculovirus pFastBac. La proteína ha sido expresada en las células SF21 y purificada hasta aproximadamente 60 % de homogeneidad.

La actividad quinasa de KDR se mide en MOPS 20 mM, $MgCl_2$ 10 mM, $MnCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, EGTA 2,5 mM, b-glicerofosfato 10 mM, pH = 7,2, en presencia de $MgCl_2$ 10 mM, Na_3VO_4 100 μM , NaF 1 mM. Se añaden 10 μl del compuesto a 70 μl de tampón quinasa que contiene 100 ng de la enzima KDR a 4 °C. La reacción se pone en marcha añadiendo 20 μl de solución que contiene 2 μg de sustrato (fragmento SH2-SH3 de la PLC γ expresada bajo la forma de proteína de fusión GST), 2 μCi de $\gamma^{33}P[ATP]$ y ATP 2 μM frío. Después de 1 hora de incubación a 37 °C, se para la reacción añadiendo 1 volumen (100 μl) de EDTA 200 mM. Se retira el tampón de incubación, y los pocillos se lavan tres veces con 300 μl de PBS. Se mide la radiactividad en cada pocillo utilizando un contador de radiactividad Top Count NXT (Packard).

El ruido de fondo se determina por la medida de la radiactividad en cuatro pocillos diferentes que contienen el ATP radiactivo y el sustrato solo.

Un control de actividad total se mide en cuatro pocillos diferentes que contienen todos los reactivos ($\gamma^{33}P$ -[ATP], KDR y sustrato PLC γ) pero en ausencia del compuesto.

La inhibición de la actividad KDR con el compuesto de la invención se expresa en porcentaje de inhibición de la actividad control determinada en ausencia del compuesto.

El compuesto SU5614 (Calbiochem) (1 μM) se incluye en cada placa como control de inhibición.

2. Tie2

La secuencia codificante de Tie2 humano que corresponde a los aminoácidos del dominio intracelular 776-1124 ha sido generada por PCR utilizando como modelo el cDNA aislado de la placenta humana. Esta secuencia ha sido introducida en un vector de expresión de *baculovirus* pFastBacGT bajo la forma de proteína de fusión GST.

El efecto inhibitor de las moléculas se determina en un ensayo de fosforilación de PLC por Tie2 en presencia de GST-Tie2 purificada hasta aproximadamente 80 % de homogeneidad. El sustrato está constituido por los fragmentos SH2-SH3 de la PLC expresada bajo la forma de proteína de fusión GST.

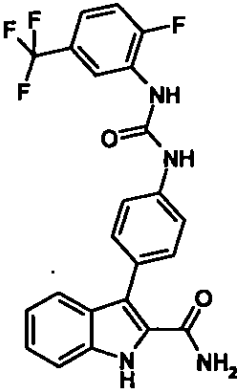
La actividad quinasa de Tie2 se mide en un tampón MOPS 20 mM pH 7,2, que contiene $MgCl_2$ 10 mM, $MnCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, glicerofosfato 10 mM. En una placa FlashPlate de 96 pocillos mantenida sobre hielo, se deposita una mezcla de reacción compuesta de 70 μl de tampón quinasa que contiene 100 ng de la enzima GST-Tie2

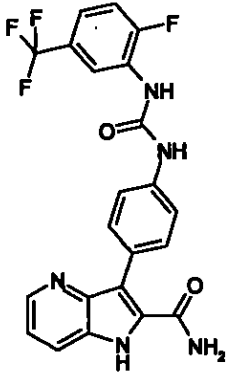
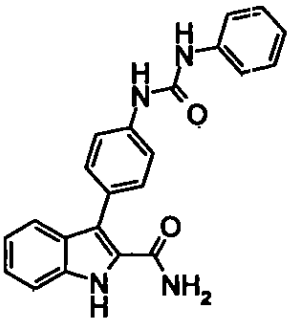
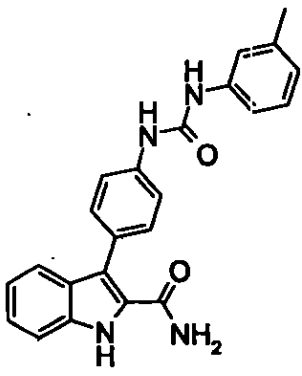
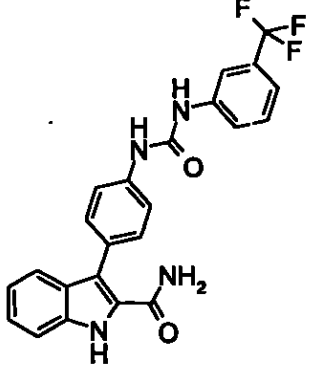
por pocillo. Después se añaden 10 µl de la molécula a ensayar diluida en DMSO a una concentración de 10 % como máximo. Para una concentración dada, cada medida se efectúa por cuadruplicado. La reacción se inicia añadiendo 20 µl de solución que contiene 2 µg de GST-PLC, ATP 2 µM frío y 1 µCi de ³³P[ATP]. Después de 1 hora de incubación a 37 °C, se para la reacción añadiendo 1 volumen (100 µl) de EDTA 200 mM. Después de la eliminación del tampón de incubación, se lavan los pocillos tres veces con 300 µl de PBS. La radiactividad se mide sobre un MicroBeta1450 Wallac.

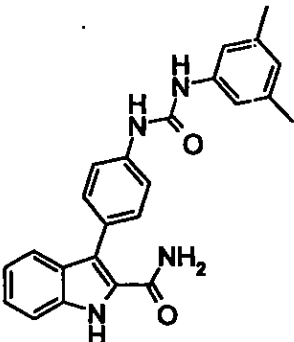
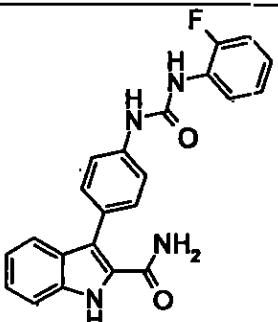
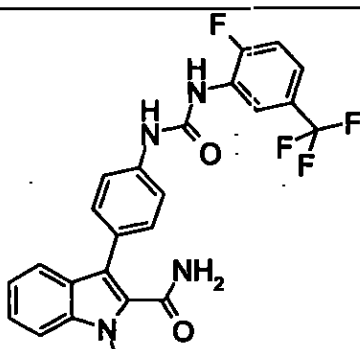
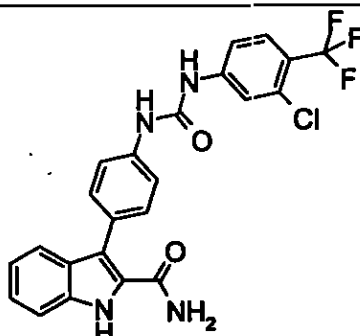
La inhibición de la actividad Tie2 se calcula y expresa en porcentaje de inhibición con relación a la actividad control determinada en ausencia de compuesto.

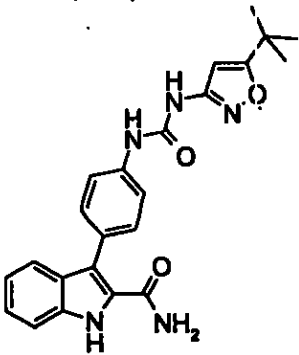
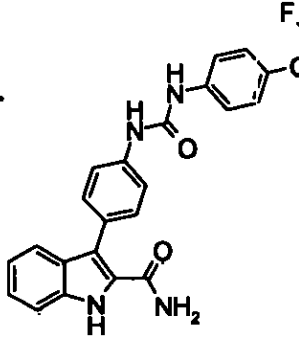
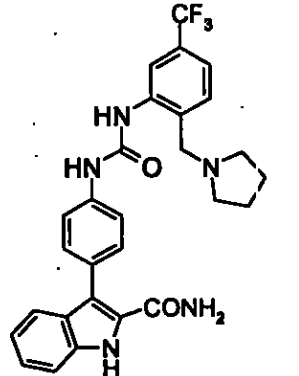
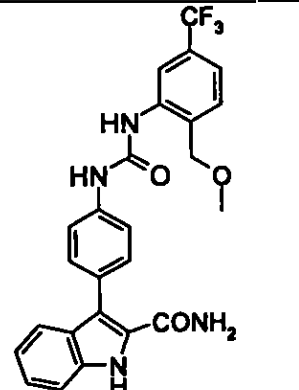
Los productos según la presente invención presentan una IC50 para KDR o Tie2 o los dos, en general, inferior a 1 µM, y preferiblemente inferior a 500 nM, y todavía más preferiblemente inferior a 100 nM. Entre estos productos, algunos presentan una IC50 para la FAK, en general, inferior a 1 µM, y con preferencia inferior a 500 nM, y todavía más preferiblemente inferior a 100 nM. Por ejemplo, el producto del ejemplo 10 tiene un valor de IC50 de 303 nM para la FAK.

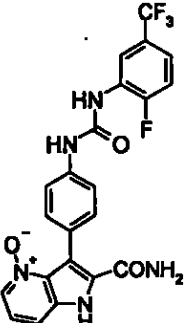
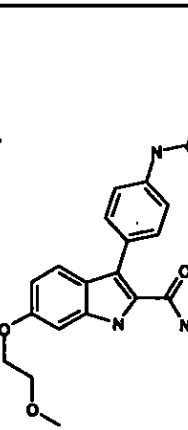
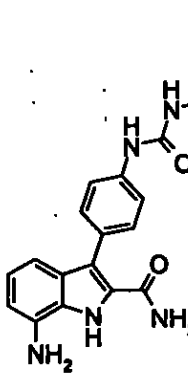
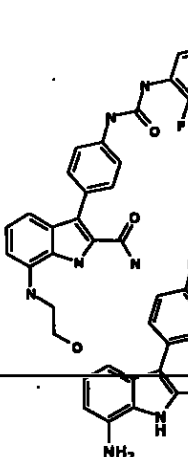
Resultados: Tabla 1

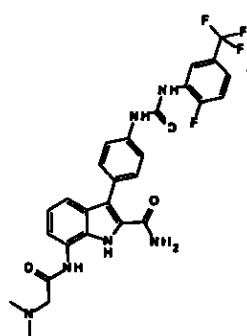
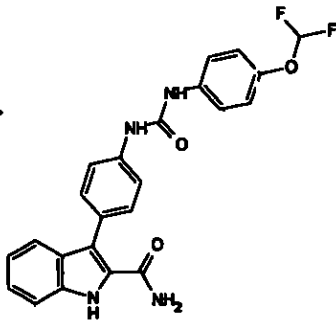
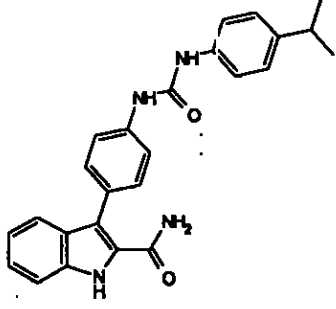
Estructura	ejemplo	KDR	TIE2
		IC 50 (nM)	IC 50 (nM)
	1	35	3

	2	12	4
	3	1519	296
	4	181	19
	5	50	6

	6	47	16
	7	1753	142
	8	260	27
	9	138	17

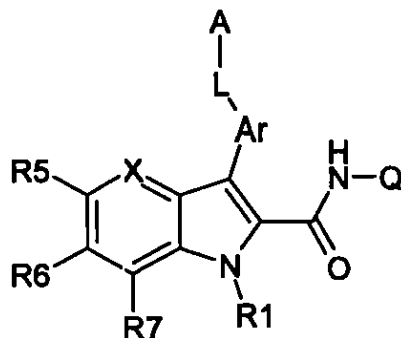
	10	37	3
	11	153	105
	19	1894	220
	20	234	59

	21	195	32
	23	90	7
	30	31	7
	31	75	6

	32	144	28
	37	199	291
	53	153	151

REIVINDICACIONES

1. Un producto que responde a la siguiente fórmula (I):



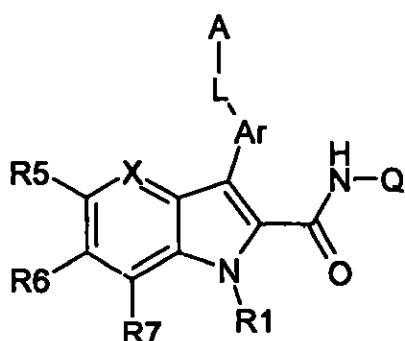
Fórmula (I)

en la que: •

- 5 a) A y Ar se seleccionan independientemente del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido;
- b) R1 es H o alquilo, eventualmente sustituido;
- c) X es N o N-óxido o CR₁₂;
- d) L se selecciona del grupo constituido por: enlace, CO, NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO, SO-NH, NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, CO-CH₂-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH;
- 10 e) R5, R6, R7, y R12 se selecciona cada uno independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, CF₃, NO₂, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R2)C(O)R3N(R4)₂, NHC(O)R2N(R3)(R4), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)C(S)R3N(R4)₂, NHC(S)R2N(R3)(R4), N(R2)S(O₂)(R3), OS(O₂)(R3), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2), S(O₂)N(R2)(R3); en el cual cada R2, R3, R4 se selecciona
- 15 independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquileo, alquinilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heterociclilo, alquilheterociclilo, alquilo sustituido, alquileo sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido; en el cual, cuando R2 y R3 están simultáneamente presentes sobre uno de los R5, R6,
- 20 R7, y R12, pueden estar unidos entre ellos para formar un ciclo que comprende de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S;
- 25 f) Q se selecciona entre H, CH₃ y ciclopropilo.

2. Un producto según la reivindicación 1, que responde a la siguiente fórmula

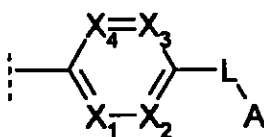
(I):



Fórmula (I)

en la que:

- a) A y Ar son como se han definido en la reivindicación 1;
- b) R1 es como se ha definido en la reivindicación 1;
- 5 c) X es N o CR12;
- d) L es como se ha definido en la reivindicación 1;
- e) R5, R6, R7, y R12 se selecciona cada uno independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, CF₃, NO₂, R2, CN, O[•](R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3),
 10 N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)S(O₂)(R3), OS(O₂)(R3), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2), S(O₂)N(R2)(R3); en el cual cada R2, R3, R4 son como se han definido en la reivindicación 1;
- f) Q es como se ha definido en la reivindicación 1.
- 15 3. Un producto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque Q es H.
4. Un producto según la reivindicación 3, caracterizado porque:
 - a) A y Ar se seleccionan independientemente del grupo constituido por arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido;
 - b) R1 es H;
 - 20 c) X es CH o N; y
 - d) L se selecciona entre NH-SiO₂ y NH-CO-NH.
5. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque Ar-L-A es:



- 25 en el cual cada X1, X2, X3 y X4 se selecciona independientemente entre N y C-R11, en el cual R11 se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, NO₂, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3).

$N(R_2)C(O)(R_3)$, $N(R_2)C(O)O(R_3)$, $N(R_4)C(O)N(R_2)(R_3)$, $N(R_4)C(S)N(R_2)(R_3)$,
 $N(R_2)S(O_2)(R_3)$, $C(O)(R_2)$, $C(O)O(R_2)$, $C(O)N(R_2)(R_3)$, $C(=N(R_3))(R_2)$,
 $C(=N(OR_3))(R_2)$, $S(R_2)$, $S(O)(R_2)$, $S(O_2)(R_2)$, $S(O_2)O(R_2)$, $S(O_2)N(R_2)(R_3)$.

6. Un producto según la reivindicación 5, caracterizado porque R11 se
 5 selecciona del grupo constituido por H, F, Cl, metilo, NH_2 , OCF_3 , y $CONH_2$.

7. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
 caracterizado porque R5, R6, R7 y R8 se selecciona cada uno independientemente del
 grupo constituido por H, halógeno, metilo, OCH_3 , OCF_3 , OH, NH_2 , $NH(CH_2)_2OH$,
 $NH(CH_2)_2OCH_3$, $O(CH_2)COOH$, $O(CH_2)_2COOH$, $O(CH_2)_2NH(CH_2)_2OCH_3$,
 10 $O(CH_2)_2NH(CH_2)_2OH$, piridin-3-il-carbonilamino-, 2-(N,N-dietilamino)-etoxi, 3-(N,N-
 dietilamino)-propoxi, 2-(pirrolidin-1-il)-etoxi, 3-(pirrolidin-1-il)-propoxi, 2-(piperidin-1-il)-
 etoxi, 3-(piperidin-1-il)-propoxi, 2-(4-metil-piperazin-1il)-etoxi, 3-(4-metil-piperazin-1il)-
 propoxi, 2-(morfolin-4-il)-etoxi, 3-(morfolin-4-il)-propoxi.

8. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
 15 caracterizado porque R5 y R7 se seleccionan independientemente entre H y F.

9. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,
 caracterizado porque R6 es H.

10. Un producto según la reivindicación 1, caracterizado porque L-A se
 selecciona entre $NH-CO-NH-A$, $NH-SO_2-A$, y $NH-CO-CH_2-A$.

20 11. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,
 caracterizado porque A se selecciona del grupo constituido por fenilo, piridilo,
 pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo,
 isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, y
 benzotiazolilo; eventualmente sustituido.

25 12. Un producto según la reivindicación 11, caracterizado porque A se
 selecciona entre fenilo, pirazolilo e isoxazolilo; eventualmente sustituido.

13. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12,
 caracterizado porque A está sustituido con un primer sustituyente seleccionado del
 grupo constituido por alquilo, alquilo halogenado, alquileo, alquinilo, arilo, O-alquilo,
 30 O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo,
 estando cada uno de ellos eventualmente sustituido con un sustituyente elegido entre
 alquilo (C1-C3), halógeno, O-alquilo (C1-C3).

14. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13,
 caracterizado porque A está sustituido con un segundo sustituyente seleccionado del
 35 grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, SO_3M , $COOM$, CN, NO_2 , $CON(R_8)(R_9)$, $N(R_8)$
 $CO(R_9)$, alquilo (C1-C3)-OH, alquilo (C1-C3)- $N(R_8)(R_9)$, alquilo (C1-C3)-(R10), alquilo

(C1-C3)-COOH, N(R8)(R9), O-alquilo (C2-C4)-NR8R9; en el cual R8 y R9 se seleccionan independientemente entre H, alquilo (C1-C3), alquilo (C1-C3)-OH, alquilo (C1-C3)-NH₂, alquilo (C1-C3)-COOM, alquilo (C1-C3)-SO₃M; en el cual cuando R8 y R9 son simultáneamente diferentes de H, pueden estar unidos entre ellos para formar un ciclo que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O; en el cual M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K; y en el cual R10 es H o un heterociclo no aromático eventualmente sustituido, que comprende 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

15. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, caracterizado porque A es fenilo, pirazolilo o isoxazolilo sustituido con halógeno, en particular F, alquilo (C1-C4), alquilo (C1-C3) halogenado (en particular CF₃), O-alquilo (C1-C4), O-cicloalquilo, S-alquilo (C1-C4), S-cicloalquilo, O-alquilo (C1-C4) halogenado, y S-alquilo (C1-C4) halogenado.

16. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque A es fenilo sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo, alquilo halogenado, alquileno, alquinilo, arilo, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo; estando cada uno eventualmente sustituido con un sustituyente elegido entre alquilo (C1-C3), halógeno, O-alquilo (C1-C3); y F, Cl, Br, I, OH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8) CO(R9), alquilo (C1-C3)-OH, alquilo (C1-C3)-N(R8)(R9), alquilo (C1-C3)-(R10), alquilo (C1-C3)-COOH, N(R8)(R9), O-alquilo (C2-C4)-N(R8)(R9); en el cual R8 y R9 se seleccionan independientemente entre H, alquilo (C1-C3), alquilo (C1-C3)-OH, alquilo (C1-C3)-NH₂, alquilo (C1-C3)-COOM, alquilo (C1-C3)-SO₃M; en el cual cuando R8 y R9 son simultáneamente diferentes de H, pueden estar unidos entre ellos para formar un ciclo que comprende de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; en el cual M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K; y en el cual R10 es H o un heterociclo no aromático eventualmente sustituido, que comprende 2 a 7 átomos de carbono, y 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

17. Un producto según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre:
 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
 3-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
 3-[4-(3-*m*-tolil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
 3-[4-(3-trifluorometil-fenil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,

- 3-[4-(3,5-dimetil-fenil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
3-[4-(2-fluoro-fenil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
3-[4-[3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
5 3-[4-[3-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
3-[4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
3-[4-[3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
3-[4-(2-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
3-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
10 3-[4-[3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
3-[4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
3-[4-[3-(5-dimetilamino-2-fluoro-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
3-[4-[3-(3-dimetilamino-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
3-[4-[3-(2-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
15 3-[4-[3-(2-metoximetil-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-4-oxi-1H-pirrol[3,2-*b*]piridin-2-carboxamida,
3-[4-[3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol[3,2-*b*]piridin-2-carboxamida,
20 3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-6-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxamida,
3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxamida,
3-[6-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il]-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida,
25 3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida,
3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida,
3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-6-(2-hidroxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxamida,
30 3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-7-nitro-1H-indol-2-carboxamida,
7-amino-3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-7-(2-hidroxi-etilamino)-1H-indol-2-carboxamida,
7-(2-dimetilamino-acetilamino)-3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
35 3-[6-[3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il]-1H-indol-2-carboxamida,

- 3-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(4-*terc*-butil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 5 3-{4-[3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(4-dimetilamino-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-(3-*p*-tolil-ureido)-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 10 3-{4-[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-(3-tiofen-2-il-ureido)-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(2-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 15 3-{4-[3-(3-bromo-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(3-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 20 3-{4-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 5-fluoro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 6-fluoro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-metilcarbonilamino]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida
 25 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenil}-1H-indol-2-carboxamida
 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-metil-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 4-metoxi-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida
 5-metoxi-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 5-nitro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 30 5-trifluorometoxi-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 7-(2-morfolin-1-iletoxi)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
 35 carboxamida,

- 7-(3-piridin-3-ilcarbonilamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
- 7-(3-metoxi-etilamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
- 5 7-hidroxi-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
- 7-metoxi-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
- 6-(2-morfolin-1-iletoxi)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(2-fluoro-4-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
- 10 3-{4-[3-(4-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
- 7-(2-morfolin-1-iletoxi)-3-{4-[3-(4-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
- 7-(2-morfolin-1-iletoxi)-3-{4-[3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
- 15 3-{4-[3-(4-(pirrolidin-1-ilmetoxi)-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 20 3-{4-[3-(2-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(2-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-(3-*o*-tolil-ureido)-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 25 3-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-(3-*m*-tolil-ureido)-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 30 3-{4-(3-*p*-tolil-ureido)-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 35 3-{4-[3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,

5 3-{4-[3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,

10 3-{4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2,5-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,

15 3-{4-[3-(3-cloro-4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3,5-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida.

18. Un producto según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata de:

3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida.

20 19. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque está bajo la forma:

1) no quiral, o

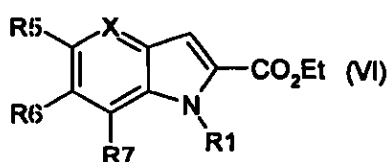
2) racémica, o

3) enriquecida en un estereoisómero, o

25 4) enriquecida en un enantiómero;

y porque está eventualmente salificado.

20. Un procedimiento de preparación de los productos de la fórmula general (I) tales como los definidos en la reivindicación 1, caracterizado porque un producto de la siguiente fórmula general (VI):

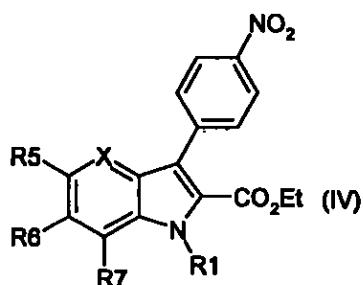


30

sufre las siguientes etapas:

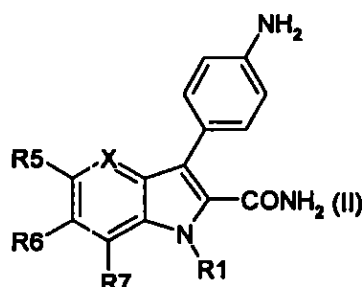
- halogenación en la posición 3, después

- acoplamiento de Suzuki en la posición 3, para obtener un producto de la siguiente fórmula general (IV):



, después

- reducción del grupo nitro-fenilo en amino-fenilo en la posición 3 y amidación del éster en la posición 2, o, amidación del éster en la posición 2 y reducción del grupo nitro-fenilo en amino-fenilo en la posición 3, para obtener el producto de la siguiente fórmula general (II):



, después

- acilación del grupo amino-fenilo en la posición 3.

21. Un medicamento, caracterizado porque comprende un producto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicación 1 a 19, o una sal de adición de ese compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del producto de la fórmula (I).

22. Una composición farmacéutica que comprende un producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

23. La utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, como agente inhibidor de una reacción catalizada por una quinasa.

24. La utilización según la reivindicación 23, de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada porque la quinasa se selecciona entre KDR, Tie2, Aurora1, Aurora2, FAK, PDGFR, FLT1, FGFR, VEGF-R1 y VEGF-R3.

25. La utilización según la reivindicación 24, de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada porque la quinasa se selecciona entre KDR y Tie2.

26. La utilización según la reivindicación 24, de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, como agente inhibidor de varias reacciones catalizadas por las quinasas elegidas entre KDR, Tie2, Aurora1, Aurora2, FAK, PDGFR, FLT1, FGFR, VEGF-R1 y VEGF-R3.

5 27. La utilización según la reivindicación 26, de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada porque las quinasas son KDR y Tie2, o KDR, Tie2 y FAK.

28. La utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico.

10 29. La utilización según la reivindicación 28, caracterizada porque el estado patológico es el cáncer.

30. La utilización según la reivindicación 28, caracterizada porque el estado patológico es una enfermedad ligada a una desregulación de la angiogénesis tal como la psoriasis, la inflamación crónica, la degeneración macular ligada a la edad, la artritis reumatoide, la retinopatía diabética, el sarcoma de Kaposi, el hemangioma infantil.

15

31. Como productos intermedios, los productos de la fórmula general (VI), (IV) y (II), tal como se han definido en la reivindicación 19, con R1, R5, R6, R7 y X tal como se han definido en la reivindicación 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2005/003003

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D413/12 C07D209/12 C07D209/14 A61K31/404 A61K31/407

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, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/000831 A1 (SCHERING CORPORATION, USA) 31 December 2003 (2003-12-31) page 37; example 12A	1,2
X	WO 96/40115 A1 (SUGEN, INC., USA) 19 December 1996 (1996-12-19) page 7, line 20 - page 8, line 32 claim 1 page 11; examples 8,9; table I claim 1	1-31
X	WO 01/21589 A (SUGEN, INC.; TANG, PENG, CHQ; MCMAHON, GERALD; HARRIS, G. DAVIS, JR; LI) 29 March 2001 (2001-03-29) page 8, line 9 - page 9, line 14 page 46; examples 5.1.12, 5.1.13; table 1 claim 1	1-31
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 March 2006

Date of mailing of the international search report

24/03/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2005/003003

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MONNET M-O ET AL: "Synthesis of chiral NADH model compounds in the pyrrolo[3,2-b]pyridine series: models with a chiral group on the pyrrole nitrogen or on the carboxamide side chain" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 49, no. 26, 1993, pages 5831-5844, XP002303902 ISSN: 0040-4020 page 5833; compounds 10A,10B,10C	31
X	B. FRYDMAN & CO: "Synthesis of substituted 4- and 6-azaindoles" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 33, no. 10, 1968, pages 3762-3766, XP002371370 page 3763; compounds 7,8,9	31
X	YASUOKI MURAKAMI & CO: "A novel method for the debenzoylation of protected indole nitrogen" SYNTHESIS, 1984, pages 738-740, XP002371371 page 739; table 1	31
X	S.H. MADDIRALA & CO: "Fisher indolisation of 2,6-dialkyl and 2,4,6-trialkylphenylhydrazones of diketones and ketoesters" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 44, 2003, pages 5665-5668, XP002371372 page 5666; compounds 12C,12D	31
X	KURT FRETER: "Synthesis and reactions of 3-indolyl beta ketones" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 37, no. 12, 1972, pages 2010-2015, XP002371373 page 2011, right-hand column starting compound leading to compound 14	31
X	W.J.BREHM: "Derivatives of indole-2-carboxylic acid" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 71, 1949, pages 3541-3542, XP002371374 page 3541, paragraph 2 ethyl indole-2-carboxylate	31

-/--

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] justus liebig's ann.chem; 436;1924; 60 1924, WISLIÇENUS: XP002371376 abstract RN=51622-86-7	31
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] russian patent SU253068; 1970 1970, YAKHONTOV: XP002371377 abstract RN= 23699-62-9	31
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] Chem. Ind. ; 1973;278 1973, BRITTEN: XP002371378 abstract RN= 40889-85-8	31
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] Synthesis Communication; 27; 8; 1997; 1439-1448 1997, RODRIGUES-SALVADOR LOURDES: XP002371379 abstract beilstein RN= 7764569	31
A	WO 03/035621 A (THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEWYORK; ROSWELL PARK C) 1 May 2003 (2003-05-01) claim 1	1-31
A	WO 2004/007480 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH; KLEEMANN, HEINZ-WERNER; CARRY, JEAN-C) 22 January 2004 (2004-01-22) claim 1	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2005/003003

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004000831	A1	31-12-2003	AU 2003243709 A1	06-01-2004
			CA 2489337 A1	31-12-2003
			CN 1662524 A	31-08-2005
			EP 1539742 A1	15-06-2005
			JP 2005531615 T	20-10-2005
			MX PA05000193 A	08-04-2005
WO 9640115	A1	19-12-1996	AU 697120 B2	24-09-1998
			AU 5979996 A	30-12-1996
			BR 9609353 A	11-05-1999
			CA 2224103 A1	19-12-1996
			CN 1192680 A	09-09-1998
			EP 0831809 A1	01-04-1998
			JP 11506770 T	15-06-1999
			US 5780496 A	14-07-1998
WO 0121589	A	29-03-2001	AU 7612000 A	24-04-2001
			CA 2385105 A1	29-03-2001
			EP 1218342 A2	03-07-2002
			JP 2003509493 T	11-03-2003
WO 03035621	A	01-05-2003	CA 2464214 A1	01-05-2003
			EP 1444204 A1	11-08-2004
			JP 2005514339 T	19-05-2005
WO 2004007480	A	22-01-2004	AU 2003242780 A1	02-02-2004
			BR 0313188 A	21-06-2005
			CA 2492427 A1	22-01-2004
			EP 1523481 A1	20-04-2005
			FR 2842526 A1	23-01-2004
			JP 2006502989 T	26-01-2006
			MX PA05000269 A	31-03-2005
			US 2005026989 A1	03-02-2005

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE À DONNER voir le formulaire PCT/PEA/416	
Demande internationale No. PCT/FR2005/003003	Date du dépôt international (jour/mois/année) 02.12.2005	Date de priorité (jour/mois/année) 06.12.2004
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB INV. C07D413/12 C07D209/12 C07D209/14 A61K31/404 A61K31/407		
Déposant AVENTIS PHARMA S.A. et al.		
1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36. 2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture. 3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent : a. ☒ un total de (envoyées au déposant et au Bureau international) 11 feuilles, définies comme suit : ☒ les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607). ☐ des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire. b. ☐ (envoyées au Bureau international seulement) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme électronique seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802).		
4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants : ☒ Cadre n° I Base du rapport ☒ Cadre n° II Priorité ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration ☐ Cadre n° VI Certains documents cités ☒ Cadre n° VII Certaines irrégularités dans la demande internationale ☒ Cadre n° VIII Certaines observations relatives à la demande internationale		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 06.10.2006	Date d'achèvement du présent rapport 09.02.2007	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé SAMSAM BAKHTIARY, M N° de téléphone +49 89 2399-8556 	

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

**Demande internationale n°
PCT/FR2005/003003**

Case No. 1 Base du rapport

1. En ce qui concerne la langue, le présent rapport est établi sur la base
- ☒ de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée
 - ☐ d'une traduction de la demande internationale dans la langue suivante , qui est la langue d'une traduction remise aux fins de :
 - ☐ la recherche internationale (selon les règles 12.3.a) et 23.1.b))
 - ☐ la publication de la demande internationale (selon la règle 12.4.a))
 - ☐ l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2.a) ou 55.3.a))
2. En ce qui concerne les éléments* de la demande internationale, le présent rapport est établi sur la base des éléments suivants (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport.) :

Description, Pages

1-99 **telles qu'initialement déposées**

Revendications, No.

1-30 **reçu(s) le 06.10.2006 avec lettre du 05.10.2006**

- ☐ En ce qui concerne un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, voir le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences.

3. ☐ Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages
☐ des revendications, nos
☐ des dessins, feuilles fig.
☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*):
☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*):

4. ☐ Le présent rapport a été établi abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire (règle 70.2.c)).

- ☐ de la description, pages
- ☐ des revendications, nos
- ☐ des dessins, feuilles/fig.
- ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
- ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :

* Si le cas visé au point 4 s'applique, certaines ou toutes ces feuilles peuvent être revêtues de la mention "remplacé".

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ**

178
Demande internationale n°
PCT/FR2005/003003

Case No. II Priorité

1. ☒ Le présent rapport a été établi comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que le ou les documents exigés suivants n'ont pas été remis dans le délai prescrit :
- ☒ copie de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée (règle 66.7.a))
 - ☐ traduction de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée (règle 66.7.b))
2. ☐ Le présent rapport a été établi comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que la revendication de priorité a été jugée non valable (règle 64.1). Pour les besoins du présent rapport, la date de dépôt international indiquée plus haut est donc considérée comme la date pertinente.
3. Observations complémentaires, le cas échéant :

Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui:	Revendications	1-30
	Non:	Revendications	
Activité inventive	Oui:	Revendications	1-30
	Non:	Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-30
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications (règle 70.7) :

voir feuille séparée

Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :
voir feuille séparée

Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins ou de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

voir feuille séparée

Concernant le point V

**Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité
d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

Il est fait référence aux documents suivants :

- D1: WO 2004/000831 A1 (SCHERING CORPORATION, USA) 31 December 2003 (2003-12-31)
- D2: WO 96/40115 A1 (SUGEN, INC., USA) 19 December 1996 (1996-12-19)
- D3: WO 01/21589 A (SUGEN, INC; TANG, PENG, CHO; MCMAHON, GERALD; HARRIS, G. DAVIS, JR; LI) 29 March 2001 (2001-03-29)
- D4: MONNET M-O ET AL: "Synthesis of chiral NADH model compounds in the pyrrolo[3,2-b]pyridine series: models with a chiral group on the pyrrole nitrogen or on the carboxamide side chain" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 49, no. 26, 1993, pages 5831-5844, XP002303902 ISSN: 0040-4020
- D5: B. FRYDMAN & CO: "Synthesis of substituted 4- and 6-azaindoles" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 33, no. 10, 1968, pages 3762-3766, XP002371370
- D6: YASUOKI MURAKAMI & CO: "A novel method for the debenzoylation of protected indole nitrogen" SYNTHESIS, 1984, pages 738-740, XP002371371
- D7: S.H. MADDIRALA & CO: "Fischer indolisation of 2,6-dialkyl and 2,4,6-trialkylphenylhydrazones of diketones and ketoesters" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 44, 2003, pages 5665-5668, XP002371372
- D8: KURT FRETER: "Synthesis and reactions of 3-indolyl beta ketones" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 37, no. 12, 1972, pages 2010-2015, XP002371373
- D9: W.J.BREHM: "Derivatives of indole-2-carboxylic acid" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 71, 1949, pages 3541-3542, XP002371374
- D10: DATABASE BEILSTEIN justus liebig's ann.chem; 436;1924; 60 1924, WISLICENUS: XP002371376
- D11: DATABASE BEILSTEIN russian patent SU253068; 1970 1970, YAKHONTOV: XP002371377
- D12: DATABASE BEILSTEIN Chem. Ind. ; 1973;278 1973, BRITTEN: XP002371378

- 178
- D13: DATABASE BEILSTEIN Synthesis Communication; 27; 8; 1997; 1439-1448 1997, RODRIGUES-SALVADOR LOURDES: XP002371379
- D14: WO 03/035621 A (THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEWYORK; ROSWELL PARK C) 1 May 2003 (2003-05-01)
- D15: WO 2004/007480 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH; KLEEMANN, HEINZ-WERNER; CARRY, JEAN-C) 22 January 2004 (2004-01-22)

2. Nouveauté

Les caractéristiques techniques de la revendication 5 (origine) a été introduite dans celles de la revendication 1, par ailleurs les composés intermédiaires de la revendication 30 ne concernent que les composés de formules II.

À la vue de ces modifications l'objet des revendications 1-30 peut être considéré comme étant nouveau.

Par rapport aux documents D1-D3 la caractéristique structurale distinctive se situe au niveau du groupe Ar (demande; Ar= cycle a 6 atome aromatique);
D1; Ar = Pyr; D2,D3; Ar = cyclohexadiene.

En ce qui concerne les intermédiaires revendiqué (formule II) a la revendication 30, aucun des documents D1-D15 ne divulguent les composé ayant une structure tel que la formule II.

3. Activité inventive

Le document D1 n' est pas pertinent quant à l'activité inventive car les produits finaux de ce document divergent fortement du point de vue structurel.

Le document D15 divulguent des dérivés d' indoles (utile contre le cancer) qui diffèrent structurellement au niveau de groupement A.

Dans les exemples de D15 Ar-L-A serait le phényle.Ce document semble moins pertinent que D2 et D3. Le document D14 est encore moins pertinent.

Les documents D2 et D3 peuvent être considérés comme étant l'art antérieur le plus proche de la demande.

Le problème que se propose de résoudre la demande en question, c'est la mise au point de nouveaux composés utiles pour le traitement du cancer.

Différences structurelles par rapport à D2 et D3:

- rev. 1-3, 6-8, 18-29; Ar= cycle aromatique de 6 atomes
- D2, D3; Ar= cyclohexadiène (non aromatique)

La modification d'un cycle non-aromatique à un cycle aromatique ne découle pas de manière évidente pour l'homme du métier.

- rev. 4, 10, 17, 18: L = NH-SO₂, NH-CO-NH
- D2, D3: L = liaison simple

La modification d'une liaison simple aux incréments NH-SO₂ ou NH-CO-NH ne découle pas de manière évidente pour l'homme du métier.

- rev. 12, 15, 16: A = phényl, pyrazole, isoxazole
- D2, D3: A = indole

La modification d'un indole aux phényl, pyrazole, isoxazole ne découle pas de manière évidente pour l'homme du métier.

L'objet des revendications 1-30 implique une activité inventive.

Concernant le point VII

Certaines irrégularités relevées dans la demande internationale

Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans les documents D1-D15 et ne cite pas ces documents.

179
180

Concernant le point VIII

Certaines observations relatives à la demande internationale

Si cette demande est poursuivie en phase européenne, nous attirons l'attention du demandeur sur les points suivants:

1) Dans les revendications 1,4,11,12,14,16 les termes "substitué" ne seront pas admis.

2) Au vu de l'art antérieure proche, les termes large tels que aryle, hétéroaryle, hétérocycle...devront être définis de manière plus précise.

3) Les composés exemplifiés dans cette demande divulguent les caractéristiques suivantes:

-Q = H

-R1 = H

-Ar = phényle, pyridine

-A = phényle

-L = NH-CO-NH; NH-CO-CH₂

-X = C, N ou N-oxyde

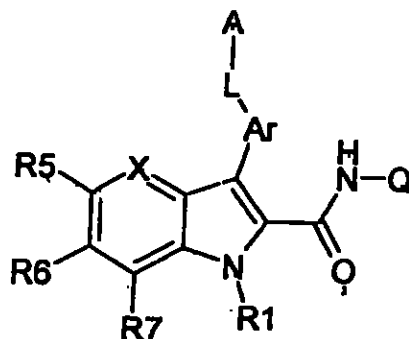
-R5-R7 = H, halogen, alkoxy, NH₂, N-alkyl

Au vu de l'état de la technique, la largeur de l'objet revendiqué devra soit être limité soit étayée par des exemples additionnels.

4) Dans la revendication 30, la formule II devrait être défini car le renvoi a la revendication 18 n'indique rien de plus quant a la structure des composés revendiqué.

REVENDICATIONS

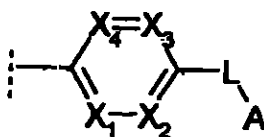
1. Produit répondant à la formule (I) suivante :



Formule (I)

dans laquelle :

- a) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué, et sont tels que Ar-L-A est :



dans lequel chaque X1, X2, X3 et X4 est indépendamment choisi parmi N et C-R11, dans lequel R11 est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, NO₂, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)S(O₂)(R3), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)O(R2), S(O₂)N(R2)(R3) ;

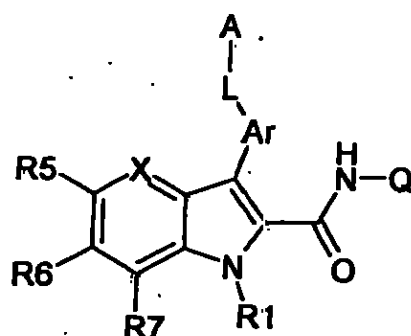
- b) R1 est H ou alkyle, éventuellement substitué ;
 c) X est N ou N-oxyde ou CR12 ;
 d) L est sélectionné dans le groupe constitué par : liaison, CO, NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO, SO-NH, NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, CO-CH₂-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH ;
 e) R5, R6, R7, et R12 sont chacun indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : H, halogène, CF₃, NO₂, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R2)C(O)R3N(R4)₂, NHC(O)R2N(R3)(R4), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)C(S)R3N(R4)₂,

NHC(S)R₂N(R₃)(R₄), N(R₂)S(O₂)(R₃), OS(O₂)(R₃), C(O)(R₂), C(O)O(R₂), C(O)N(R₂)(R₃), C(=N(R₃))(R₂), C(=N(OR₃))(R₂), S(R₂), S(O)(R₂), S(O₂)(R₂), S(O₂)O(R₂), S(O₂)N(R₂)(R₃);

f) chaque R₂, R₃, R₄ est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, alkylaryle, hétéroaryle, alkylhétéroaryle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, hétérocyclyle, alkylhétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué; dans lequel, lorsque R₂ et R₃ sont simultanément présents sur l'un des R₅, R₆, R₇, et R₁₂, ils peuvent être liés entre eux pour former un cycle comprenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S;

g) Q est choisi parmi H, CH₃ et cyclopropyle.

2. Produit selon la revendication 1 répondant à la formule (I) suivante :



Formule (I)

dans laquelle :

a) A et Ar sont tels que définis à la revendication 1 ;

b) R₁ est tel que défini à la revendication 1 ;

c) X est N ou CR₁₂ ;

d) L est tel que défini à la revendication 1 ;

e) R₅, R₆, R₇, et R₁₂ sont chacun indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : H, halogène, CF₃, NO₂, R₂, CN, O(R₂), OC(O)(R₂), OC(O)N(R₂)(R₃), OS(O₂)(R₂), N(R₂)(R₃), N=C(R₂)(R₃), N(R₂)C(O)(R₃), N(R₂)C(O)O(R₃), N(R₄)C(O)N(R₂)(R₃), N(R₄)C(S)N(R₂)(R₃), N(R₂)S(O₂)(R₃), OS(O₂)(R₃), C(O)(R₂), C(O)O(R₂), C(O)N(R₂)(R₃), C(=N(R₃))(R₂), C(=N(OR₃))(R₂), S(R₂), S(O)(R₂), S(O₂)(R₂), S(O₂)O(R₂), S(O₂)N(R₂)(R₃) ; dans lequel chaque R₂, R₃, R₄ sont tels que définis à la revendication 1 ;

f) Q est tel que défini à la revendication 1 .

182
183

3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que Q est H.

4. Produit selon la revendication 3, caractérisé en ce que :

a) A et Ar sont tels que définis à la revendication 1 ;

b) R1 est H ;

5 c) X est CH ou N ; et

d) L est choisi parmi NH-SO₂ et NH-CO-NH.

5. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que R11 est sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, méthyle, NH₂, OCF₃, et CONH₂.

10 6. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R5, R6, R7 et R8 sont chacun indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, halogène, méthyle, OCH₃, OCF₃, OH, NH₂, NH(CH₂)₂OH, NH(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)COOH, O(CH₂)₂COOH, O(CH₂)₂NH(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)₂NH(CH₂)₂OH, pyridin-3-yl-carbonylamino-, 2-(N,N-diéthylamino)-éthoxy, 3-(N,N-diéthylamino)-propoxy, 2-(pyrrolidin-1-yl)-éthoxy, 3-(pyrrolidin-1-yl)-propoxy, 2-(pipéridin-1-yl)-éthoxy, 3-(pipéridin-1-yl)-propoxy, 2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-éthoxy, 3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-propoxy, 2-(morpholin-4-yl)-éthoxy, 3-(morpholin-4-yl)-propoxy.

7. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R5 et R7 sont indépendamment sélectionnés parmi H et F.

20 8. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que R6 est H.

9. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que L-A est choisi parmi NH-CO-NH-A, NH-SO₂-A, et NH-CO-CH₂-A.

25 10. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que A est sélectionné dans le groupe constitué par phényle, pyridyle, pyrimidyle, pyridazinyle, pyrazinyle, thiényl, furyl, pyrrolyl, oxazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, et benzothiazolyle ; éventuellement substitué.

30 11. Produit selon la revendication 10, caractérisé en ce que A est choisi parmi phényle, pyrazolyle et isoxazolyle ; éventuellement substitué.

12. Produit selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, caractérisé en ce que A est substitué par un premier substituant sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, alkyle halogéné, alkylène, alkynyle, aryle, O-alkyle, O-cycloalkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-alkyle, S-cycloalkyle, S-Aryle, S-hétéroaryle, chacun étant

27/12/2006

183
184

éventuellement substitué par un substituant choisi parmi (C1-C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle.

13. Produit selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisé en ce que caractérisé en ce que A est substitué par un deuxième substituant sélectionné
- 5 dans le groupe constitué par F, Cl, Br, I, OH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8) CO(R9), (C1-C3)alkyle-OH, (C1-C3)alkyle-N(R8)(R9), (C1-C3)alkyle-(R10), (C1-C3)alkyle-COOH, N(R8)(R9), O-(C2-C4)alkyl-N(R8)(R9) ; dans lequel R8 et R9 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyleOH, (C1-C3)alkyleNH₂, (C1-C3)alkyleCOOM, (C1-C3)alkyleSO₃M ; dans lequel lorsque R8 et
- 10 R9 sont simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle comprenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S ; dans lequel M est H ou un cation de métal alcalin choisi parmi Li, Na et K ; et dans lequel R10 est H ou un hétérocycle non aromatique éventuellement substitué, comprenant 2 à 7 atomes de carbone, et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.
14. Produit selon l'une quelconque des revendications 9 à 13, caractérisé en ce que A est phényle, pyrazolyle ou isoxazolyle substitué par halogène, en particulier F, (C1-C4)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné, en particulier CF₃, O-(C1-C4)alkyle, O-cycloalkyle, S-(C1-C4)alkyle, S-cycloalkyle, Q-(C1-C4)alkyle halogéné, S-(C1-C4)alkyle halogéné.
15. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que A est phényle substitué par 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 substituants sélectionnés dans le groupe constitué par alkyle, alkyle halogéné, alkylène, alkynyle, aryle, Q-alkyle, Q-cycloalkyle, O-Aryle, Q-hétéroaryle, S-alkyle, S-cycloalkyle, S-Aryle, S-hétéroaryle ;
- 20 chacun étant éventuellement substitué par un substituant choisi parmi (C1-C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle ; et F, Cl, Br, I, OH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8) CO(R9), (C1-C3)alkyle-OH, (C1-C3)alkyle-N(R8)(R9), (C1-C3)alkyle-(R10), (C1-C3)alkyle-COOH, N(R8)(R9), O-(C2-C4)alkyl-N(R8)(R9) ; dans lequel R8 et R9 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyleOH, (C1-C3)alkyleNH₂, (C1-C3)alkyleCOOM, (C1-C3)alkyleSO₃M ; dans
- 25 lequel lorsque R8 et R9 sont simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle comprenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S ; dans lequel M est H ou un cation de métal alcalin choisi parmi Li, Na et K ; et dans lequel R10 est H ou un hétérocycle non aromatique éventuellement substitué, comprenant 2 à 7 atomes de carbone, et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.
16. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 35

- 3-[4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
- 3-[4-(3-Phényl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-[4-(3-m-Tolyl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- 5 3-[4-(3-Trifluorométhyl-phényl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-[4-(3,5-Diméthyl-phényl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-[4-(2-Fluoro-phényl-uréido)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-[4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1-méthyl-1H-indole-2-carboxamide,
- 10 3-[4-[3-(3-Chloro-4-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-[4-[3-(5-tert-Butyl-isoxazol-3-yl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-[4-[3-(4-Trifluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- () 3-[4-[3-(2-Méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- 15 3-[4-(2-Fluoro-5-Trifluorométhyl-benzenesulfonylamino)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-[4-(2,3-Dichloro-benzenesulfonylamino)-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-[4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- 20 3-[4-[3-(2-Fluoro-5-méthyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-[4-[3-(5-Diméthylamino-2-fluoro-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-[4-[3-(3-Diméthylamino-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-[4-[3-(2-Pyrrolidin-1-ylméthyl-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- 25 3-[4-[3-(2-Méthoxyméthyl-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-[4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-4-oxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
- 3-[4-[3-(2-Méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
- 30 3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-6-(2-méthoxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-6-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide,
- 35 3-[6-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl]-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxamide,

186

- 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-hydroxy-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-6-(2-hydroxy-éthoxy)-1H-indole-2-carboxamide,
- 5 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-7-nitro-1H-indole-2-carboxamide,
- 7-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 10 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-7-(2-hydroxy-éthylamino)-1H-indole-2-carboxamide,
- 7-(2-diméthylamino-acétylamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- () 3-{6-[3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 15 3-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-tert-Butyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-Trifluorométhylsulfanyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-Difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 20 3-{4-[3-(3-Fluoro-4-méthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-Chloro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-Diméthylamino-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(p-Tolyl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 25 3-{4-[3-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(Thiophen-2-yl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(2-Difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(3-Méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-Méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(3-Bromo-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(3-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(3-Chloro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(3-Éthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 35 3-{4-[3-(4-Isopropyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(5-Méthyl-2-Trifluorométhyl-furan-3-yl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,

27/12/2006

186
187

- 5-fluoro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 6-fluoro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 5 3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-méthylcarbonylamino]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-3-fluoro-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-3-méthyl-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 10 4-méthoxy-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 5-méthoxy-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 15 5-nitro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 5-trifluorométhoxy-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 7-(2-morpholin-1-yléthoxy)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 20 7-(2-pyrrolidin-1-yléthoxy)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 7-(3-pyridin-3-ylcarbonylamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 25 7-(3-méthoxy-ethylamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 7-hydroxy-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 7-méthoxy-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 6-(2-morpholin-1-yléthoxy)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(2-fluoro-4-hydroxy-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 35 3-{4-[3-(4-chloro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 7-(2-morpholin-1-yléthoxy)-3-{4-[3-(4-fluoro-5-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,

27/12/2006

127
188

- 7-(2-morpholin-1-yléthoxy)-3-{4-[3-(4-méthyl-3-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-(pyrrolidin-1-ylméthoxy)-3-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 5 3-{4-[3-(4-(4-méthylpiperazin-1-ylméthyl)-3-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(2-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamid ,
- 3-{4-[3-(2-Méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(2-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-
- 10 carboxamide,
- 3-{4-[3-o-Tolyl-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(3-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(3-Méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(3-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-
- 15 carboxamide,
- 3-{4-[3-m-Tolyl-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-Fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-Méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-Trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-
- 20 carboxamide,
- 3-{4-[3-p-Tolyl-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-
- 2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(2-Chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-
- 25 2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(2-Fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-
- 2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-
- 2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(3-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-
- 2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-Méthyl-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-
- 2-carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-Trifluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-
- 35 carboxamide,
- 3-{4-[3-(4-Difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-
- carboxamide,

27/12/2006

188
189

3-{4-[3-(3,4-Diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,

3-{4-[3-(3,4-Diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,

5 3-{4-[3-(3,5-Diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,

3-{4-[3-(2,5-Diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,

10 3-{4-[3-(2-Méthoxy-5-méthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,

3-{4-[3-(2,5-Diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,

3-{4-[3-(3-Chloro-4-difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,

15 3-{4-[3-(3,5-Diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide.

17. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du :

3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-indole-2-carboxamide.

20 18. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisé en ce qu'il est sous forme :

1) non chirale, ou

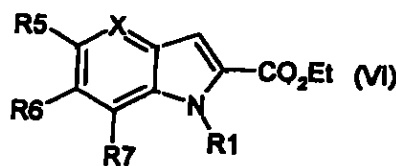
2) racémique, ou

3) enrichie en un stéréo-isomère, ou

25 4) enrichie en un énantiomère ;

et en ce qu'il est éventuellement salifié.

19. Procédé de préparation des produits de formule générale (I) tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce que un produit de formule générale (VI) suivante :



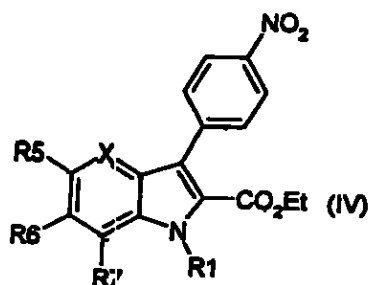
30

subit les étapes suivantes :

- halogénéation en position 3, puis

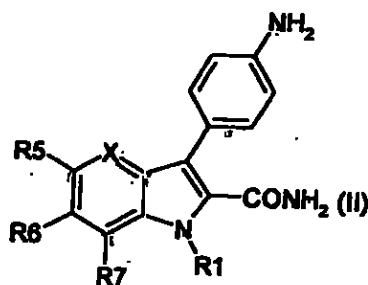
27/12/2006

- couplage de Suzuki en position 3, pour obtenir un produit de formule générale (IV) suivante :



, puis

- 5 - réduction du groupe nitro-phényle en amino-phényle en position 3 et amidation de l'ester en position 2, ou, amidation de l'ester en position 2 et réduction du groupe nitro-phényle en amino-phényle en position 3, pour obtenir le produit de formule générale (II) suivante :



, puis

- acylation du groupe amino-phényle en position 3.

- 10 20. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un produit de formule (I) selon l'un quelconque des revendications 1 à 18, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du produit de formule (I).
- 15 21. Composition pharmaceutique comprenant un produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
22. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, comme agent inhibiteur d'une réaction catalysée par une kinase.
- 20 23. Utilisation selon la revendication 22, d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce que la kinase est choisie parmi KDR, Tie2, Aurora1, Aurora2, FAK, PDGFR, FLT1, FGFR, VEGF-R1 et VEGF-R3.
24. Utilisation selon la revendication 23, d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce que la kinase est choisie parmi KDR et Tie2.

190
1a1

25. Utilisation selon la revendication 23, d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, comme agent inhibiteur de plusieurs réactions catalysées par des kinases choisies parmi KDR, Tie2, Aurora1, Aurora2, FAK, PDGFR, FLT1, FGFR, VEGF-R1 et VEGF-R3.

5 26. Utilisation selon la revendication 25, d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce que les kinases sont KDR et Tie2, ou KDR, Tie2 et FAK.

27. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.

10 28. Utilisation selon la revendication 27, caractérisée en ce que l'état pathologique est le cancer.

) 29. Utilisation selon la revendication 27, caractérisée en ce que l'état pathologique est une maladie liée à une dérégulation de l'angiogénèse telle que le psoriasis, l'inflammation chronique, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'arthrite rhumatoïde, la rétinopathie diabétique, le sarcome de Kaposi, l'hémangiome infantile.

15 30. A titre de produits intermédiaires, les produits de formule générale (II), tels que définis à la revendication 18, avec R1, R5, R6, R7 et X tels que définis à la revendication 1.

20

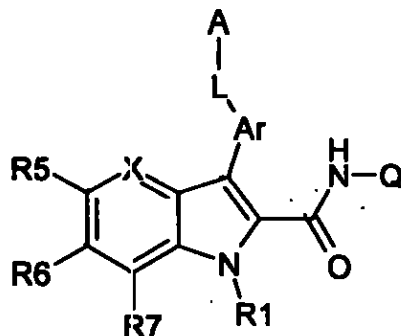
191
192

REIVINDICACIONES MODIFICADAS
PARA REALIZAR EL EXAMEN DE
PATENTABILIDAD

892
193

REIVINDICACIONES

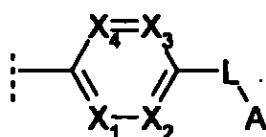
1. Un producto que responde a la siguiente fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

a) A y Ar se seleccionan independientemente del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, y son tales que Ar-L-A es:



- 10 en el cual cada X1, X2, X3 y X4 se selecciona independientemente entre N y C-R11, en el cual R11 se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, NO₂, R₂, CN, O(R₂), OC(O)(R₂), OC(O)N(R₂)(R₃), OS(O₂)(R₂), N(R₂)(R₃), N=C(R₂)(R₃), N(R₂)C(O)(R₃), N(R₂)C(O)O(R₃), N(R₄)C(O)N(R₂)(R₃), N(R₄)C(S)N(R₂)(R₃), N(R₂)S(O₂)(R₃), C(O)(R₂), C(O)O(R₂), C(O)N(R₂)(R₃), C(=N(R₃))(R₂), C(=N(OR₃))(R₂), S(R₂), S(O)(R₂), S(O₂)(R₂), S(O₂)O(R₂), S(O₂)N(R₂)(R₃).
- 15 b) R₁ es H o alquilo, eventualmente sustituido;
- c) X es N o N-óxido o CR₁₂;
- d) L se selecciona del grupo constituido por: enlace, CO, NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO, SO-NH, NH-SO₂, SO₂NH, NH-CH₂, CH₂-NH, CH₂-CO-NH, NH-CO-CH₂, NH-CH₂-CO, CO-CH₂-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH;
- 20 e) R₅, R₆, R₇, y R₁₂ se selecciona cada uno independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, CF₃, NO₂, R₂, CN, O(R₂), OC(O)(R₂), OC(O)N(R₂)(R₃), OS(O₂)(R₂), N(R₂)(R₃), N=C(R₂)(R₃), N(R₂)C(O)(R₃), N(R₂)C(O)O(R₃), N(R₄)C(O)N(R₂)(R₃), N(R₂)C(O)R₃N(R₄)₂, NHC(O)R₂N(R₃)(R₄), N(R₄)C(S)N(R₂)(R₃), N(R₂)C(S)R₃N(R₄)₂.
- 25

193
194

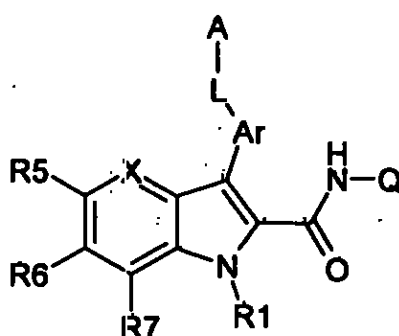
NHC(S)R₂N(R₃)(R₄), N(R₂)S(O₂)(R₃), OS(O₂)(R₃), C(O)(R₂), C(O)O(R₂), C(O)N(R₂)(R₃), C(=N(R₃))(R₂), C(=N(OR₃))(R₂), S(R₂), S(O)(R₂), S(O₂)(R₂), S(O₂)O(R₂), S(O₂)N(R₂)(R₃);

f) cada R₂, R₃, R₄ se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heterociclilo, alquilheterociclilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido; en el cual, cuando R₂ y R₃ están simultáneamente presentes sobre uno de los R₅, R₆, R₇, y R₁₂, pueden estar unidos entre ellos para formar un ciclo que comprende de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S;

g) Q se selecciona entre H, CH₃ y ciclopropilo.

2. Un producto según la reivindicación 1, que responde a la siguiente fórmula

(I):



Fórmula (I)

en la que:

a) A y Ar son como se han definido en la reivindicación 1;

b) R₁ es como se ha definido en la reivindicación 1;

c) X es N ó CR₁₂;

d) L es como se ha definido en la reivindicación 1;

e) R₅, R₆, R₇, y R₁₂ se selecciona cada uno independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, CF₃, NO₂, R₂, CN, O(R₂), OC(O)(R₂), OC(O)N(R₂)(R₃), OS(O₂)(R₂), N(R₂)(R₃), N=C(R₂)(R₃), N(R₂)C(O)(R₃), N(R₂)C(O)O(R₃), N(R₄)C(O)N(R₂)(R₃), N(R₄)C(S)N(R₂)(R₃), N(R₂)S(O₂)(R₃), OS(O₂)(R₃), C(O)(R₂), C(O)O(R₂), C(O)N(R₂)(R₃), C(=N(R₃))(R₂), C(=N(OR₃))(R₂), S(R₂), S(O)(R₂), S(O₂)(R₂), S(O₂)O(R₂), S(O₂)N(R₂)(R₃); en el cual cada R₂, R₃, R₄ son como se han definido en la reivindicación 1;

f) Q es como se ha definido en la reivindicación 1.

194
195

3. Un producto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque Q es H.

4. Un producto según la reivindicación 3, caracterizado porque:

- a) A y Ar son tal como se han definido en la reivindicación 1;
- 5 b) R1 es H;
- c) X es CH o N; y
- d) L se selecciona entre NH-SO₂ y NH-CO-NH.

5. Un producto según la reivindicación 1, caracterizado porque R11 se selecciona del grupo constituido por H, F, Cl, metilo, NH₂, OCF₃, y CONH₂.

- 10 6. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R5, R6, R7 y R8 se selecciona cada uno independientemente del grupo constituido por H, halógeno, metilo, OCH₃, OCF₃, OH, NH₂, NH(CH₂)₂OH, NH(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)COOH, O(CH₂)₂COOH, O(CH₂)₂NH(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)₂NH(CH₂)₂OH, piridin-3-il-carbonilamino-, 2-(N,N-dietilamino)-etoxi, 3-(N,N-dietilamino)-propoxi, 2-(pirrolidin-1-il)-etoxi, 3-(pirrolidin-1-il)-propoxi, 2-(piperidin-1-il)-etoxi, 3-(piperidin-1-il)-propoxi, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi, 2-(morfolin-4-il)-etoxi, 3-(morfolin-4-il)-propoxi.
- 15

7. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R5 y R7 se seleccionan independientemente entre H y F.

- 20 8. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R6 es H.

9. Un producto según la reivindicación 1, caracterizado porque L-A se selecciona entre NH-CO-NH-A, NH-SO₂-A, y NH-CO-CH₂-A.

- 25 10. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque A se selecciona del grupo constituido por fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazihilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, y benzotiazolilo; eventualmente sustituido.

- 30 11. Un producto según la reivindicación 10, caracterizado porque A se selecciona entre fenilo, pirazolilo e isoxazolilo; eventualmente sustituido.

- 35 12. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque A está sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilo, alquilo halogenado, alquilenio, alquinilo, arilo, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, estando cada uno de ellos eventualmente sustituido con un sustituyente elegido entre

195
lab

alquilo (C1-C3), halógeno, O-alquilo (C1-C3).

13. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque A está sustituido con un segundo sustituyente seleccionado del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8) CO(R9), alquilo (C1-C3)-OH, alquilo (C1-C3)-N(R8)(R9), alquilo (C1-C3)-(R10), alquilo (C1-C3)-COOH, N(R8)(R9), O-alquilo (C2-C4)-NR₈R₉; en el cual R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre H, alquilo (C1-C3), alquilo (C1-C3)-OH, alquilo (C1-C3)-NH₂, alquilo (C1-C3)-COOM, alquilo (C1-C3)-SO₃M; en el cual cuando R₈ y R₉ son simultáneamente diferentes de H, pueden estar unidos entre ellos para formar un ciclo que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O; en el cual M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K; y en el cual R₁₀ es H o un heterociclo no aromático eventualmente sustituido, que comprende 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

14. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, caracterizado porque A es fenilo, pirazolilo o isoxazolilo sustituido con halógeno, en particular F, alquilo (C1-C4), alquilo (C1-C3) halogenado (en particular CF₃), O-alquilo (C1-C4), O-cicloalquilo, S-alquilo (C1-C4), S-cicloalquilo, O-alquilo (C1-C4) halogenado, y S-alquilo (C1-C4) halogenado.

15. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque A es fenilo sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo, alquilo halogenado, alquilenilo, alquiniilo, arilo, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo; estando cada uno eventualmente sustituido con un sustituyente elegido entre alquilo (C1-C3), halógeno, O-alquilo (C1-C3); y F, Cl, Br, I, OH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8) CO(R9), alquilo (C1-C3)-OH, alquilo (C1-C3)-N(R8)(R9), alquilo (C1-C3)-(R10), alquilo (C1-C3)-COOH, N(R8)(R9), O-alquilo (C2-C4)-N(R8)(R9); en el cual R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre H, alquilo (C1-C3), alquilo (C1-C3)-OH, alquilo (C1-C3)-NH₂, alquilo (C1-C3)-COOM, alquilo (C1-C3)-SO₃M; en el cual cuando R₈ y R₉ son simultáneamente diferentes de H, pueden estar unidos entre ellos para formar un ciclo que comprende de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; en el cual M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K; y en el cual R₁₀ es H o un heterociclo no aromático eventualmente sustituido, que comprende 2 a 7 átomos de carbono, y 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

16. Un producto según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre:
3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,

198
197

- 3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-[4-(3-*m*-tolil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 5 3-[4-(3-trifluorometil-fenil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-[4-(3,5-dimetil-fenil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-[4-(2-fluoro-fenil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-[4-[3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 10 3-[4-[3-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-[4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-[4-[3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-[4-(2-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 15 3-[4-[3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-[4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-[4-[3-(5-dimetilamino-2-fluoro-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-[4-[3-(3-dimetilamino-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-[4-[3-(2-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 20 3-[4-[3-(2-metoximetil-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-4-oxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-[4-[3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 25 3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-6-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-[6-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il]-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida,
- 30 3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida,

- 197
198
- 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-6-(2-hidroxi-etoxi)-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-7-nitro-1H-indol-2-carboxamida,
5 7-amino-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-7-(2-hidroxi-etilamino)-1H-indol-2-carboxamida,
7-(2-dimetilamino-acetilamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
10 3-{6-[3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(4-terc-butil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
15 3-{4-[3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(4-dimetilamino-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(p-tolil-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
20 3-{4-[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(tiofen-2-il-ureido)-fenil]-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(2-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
25 3-{4-[3-(3-bromo-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(3-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
30 3-{4-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,

198
199

- 5-fluoro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
6-fluoro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-metilcarbonilamino]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida
3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenil}-1H-indol-2-carboxamida
5 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-metil-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
4-metoxi-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida
5-metoxi-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
5-nitro-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
5-trifluorometoxi-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carbo-
10 xamida, .
7-(2-morfolin-1-iletoxi)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-
carboxamida,
7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-
carboxamida,
15 7-(3-piridin-3-ilcarbonilamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-
indol-2-carboxamida, .
7-(3-metoxi-etilamino)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-
carboxamida,
7-hidroxi-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
20 7-metoxi-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
6-(2-morfolin-1-iletoxi)-3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-
carboxamida,
3-{4-[3-(2-fluoro-4-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
3-{4-[3-(4-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
25 7-(2-morfolin-1-iletoxi)-3-{4-[3-(4-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-
carboxamida,

189
200

- 7-(2-morfolin-1-iletoxi)-3-{4-[3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(4-(pirrolidin-1-ilmetoxi)-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
- 5 3-{4-[3-(4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(2-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(2-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 10 3-{4-[3-(*o*-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(*m*-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida, •
- 15 3-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(*p*-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 20 da,
- 3-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- da,
- 3-{4-[3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 25 da,
- 3-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- da,
- 3-{4-[3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- da,
- 3-{4-[3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 30 da, °
- 3-{4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- 3-{4-[3-(4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,

200
201

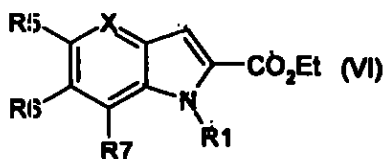
- 3-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(3,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(2,5-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
 5 3-{4-[3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(2,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
 3-{4-[3-(3-cloro-4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxa-
 mida,
 3-{4-[3-(3,5-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida.

10 17. Un producto según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata de:
 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-indol-2-carboxamida.

18. Un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17,
 caracterizado porque está bajo la forma:

- 1) no quiral, o
 15 2) racémica, o
 3) enriquecida en un estereoisómero, o
 4) enriquecida en un enantiómero;
 y porque está eventualmente salificado.

20 19. Un procedimiento de preparación de los productos de la fórmula general (I)
 tales como los definidos en la reivindicación 1, caracterizado porque un producto de la
 siguiente fórmula general (VI):

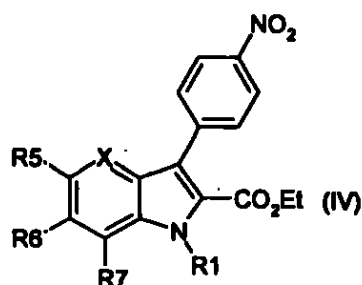


sufre las siguientes etapas:

- halogenación en la posición 3, después

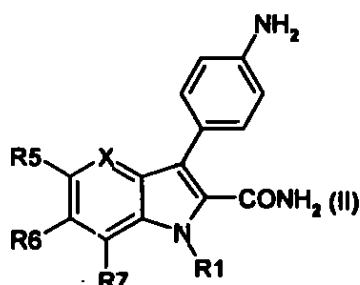
287
192

- acoplamiento de Suzuki en la posición 3, para obtener un producto de la siguiente fórmula general (IV):



, después

- 5
- reducción del grupo nitro-fenilo en amino-fenilo en la posición 3 y amidación del éster en la posición 2, o, amidación del éster en la posición 2 y reducción del grupo nitro-fenilo en amino-fenilo en la posición 3, para obtener el producto de la siguiente fórmula general (II):



, después

- acilación del grupo amino-fenilo en la posición 3.

10 20. Un medicamento, caracterizado porque comprende un producto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicación 1 a 18, o una sal de adición de ese compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del producto de la fórmula (I).

15 21. Una composición farmacéutica que comprende un producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. La utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, como agente inhibidor de una reacción catalizada por una quinasas.

20 23. La utilización según la reivindicación 22, de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque la quinasas se selecciona entre KDR, Tie2, Aurora1, Aurora2, FAK, PDGFR, FLT1, FGFR, VEGF-R1 y VEGF-R3.

25 24. La utilización según la reivindicación 23, de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque la quinasas se selecciona entre KDR y Tie2.

202
203

25. La utilización según la reivindicación 23, de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, como agente inhibidor de varias reacciones catalizadas por las quinasas elegidas entre KDR, Tie2, Aurora1, Aurora2, FAK, PDGFR, FLT1, FGFR, VEGF-R1 y VEGF-R3.

5 26. La utilización según la reivindicación 25, de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque las quinasas son KDR y Tie2, o KDR, Tie2 y FAK.

27. La utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico.

10 28. La utilización según la reivindicación 27, caracterizada porque el estado patológico es el cáncer.

29. La utilización según la reivindicación 27, caracterizada porque el estado patológico es una enfermedad ligada a una desregulación de la angiogénesis tal como la psoriasis, la inflamación crónica, la degeneración macular ligada a la edad, la artritis reumatoide, la retinopatía diabética, el sarcoma de Kaposi, el hemangioma infantil.

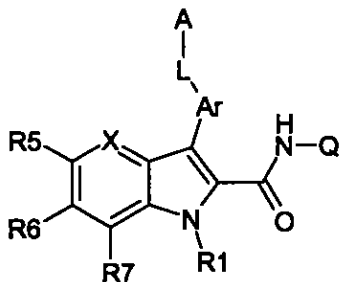
15 30. Como productos intermedios, los productos de la fórmula general (VI), (IV) y (II), tal como se han definido en la reivindicación 18, con R1, R5, R6, R7 y X tal como se han definido en la reivindicación 1.

994 203

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 413/012	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) AVENTIS PHARMA S.A.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 0412966 60/650,465	(32) Fecha 06/12/2004 07/02/2005	(33) País FR FR
		(72) Inventor(es) FRANK HALLEY Y OTROS	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06/07/2007		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15/06/2006	
Fecha de presentación de la solicitud: 02/12/2005		N° publicación: WO 2006/061493 A1	
No. de solicitud PCT/FR2005/003003			
(54) Título: INDOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PROCEDIMIENTO DE FABRICACION Y UTILIZACION.			

Reivindicación(es):

1. Un producto que responde a la siguiente fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

- a) A y Ar se seleccionan independientemente del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido;
- b) R1 es H o alquilo, eventualmente sustituido;
- c) X es N o N-óxido o CR12;
- d) L se selecciona del grupo constituido por: enlace, CO, NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO, SO-NH, NH-SO2, SO2NH, NH-CH2, CH2-NH, CH2-CO-NH, NH-CO-CH2, NH-CH2-CO, CO-CH2-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH;
- e) R5, R6, R7, y R12 se selecciona cada uno independientemente del grupo constituido por: H, halógeno, CF3, NO2, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3),

OS(O2)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R2)C(O)R3N(R4)2, NHC(O)R2N(R3)(R4), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)C(S)R3N(R4)2, NHC(S)R2N(R3)(R4), N(R2)S(O2)(R3), OS(O2)(R3), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O2)(R2), S(O2)O(R2), S(O2)N(R2)(R3); en el cual cada R2, R3, R4 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquilen, alquinilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heterociclilo, alquilheterociclilo, alquilo sustituido, alquilen sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido; en el cual, cuando R2 y R3 están simultáneamente presentes sobre uno de los R5, R6, R7, y R12, pueden estar unidos entre ellos para formar un ciclo que comprende de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S;

Expediente No		07056389	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Ayer final			

205
206

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 38,333
FECHA : MAYO 14 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-056339-00000-0000

Fecha: 2007-06-04 17:00:07 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 205

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55800354	14/05/2007	65,551,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	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 841 021 7

203

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-056339- -00000-0000

Fecha: 2007-06-04 17:00:07 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 205

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 []

Felipe Navarro
Firma Responsable

Fecha Junio 3/07

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

200

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	7 56339
	Solicitud internacional	PCT/FR2005/003003
	Fecha inicio fase nacional	06/07/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10368

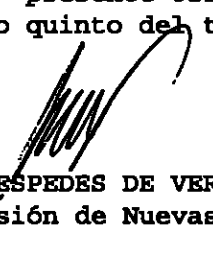
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se 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. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

2. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 31 AGO. 2007
adpall

Handwritten scribbles or marks in the top left corner.

11