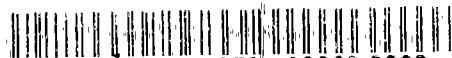




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-081350- -00000-0000

Fecha 2007-08-09 16:25:17 Dep 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 148

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

10/88/2007

SOLICITUD DE:

1

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

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **AVENTIS PHARMA S.A.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
FranciaDomicilio: Antony,
Francia**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)1. **Baptiste RONAN**
15 allée des Noisetiers,
92140 Clamart,
Francia3. **Catherine SOUAILE**
12 avenue Jean Bouin,
94600 Choisy le Roi,
Francia5. **Eric BACQUE**
123 allée de la Clairière,
91190 Gif sur Yvette,
Francia7. **Pascal DESMAZEAU**
45 rue des Marronniers,
91250 Tigery,
Francia2. **Michel TABART**
3 rue Paul Langevin,
91290 La Norville,
Francia4. **Fabrice VIVIANI**
46 rue Jules Fossier,
95380 Louvres,
Francia6. **Jean-Philippe LETTALEC**
136 Boulevard de l'Hôpital,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2006/000286Fecha: 8 de febrero de 2006Publicación Internacional No. WO 2006/084996 A1Fecha: 17 de agosto de 2006

6

Título (54)**PIRROLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN,**
PROCESO DE FABRICACION Y UTILIZACION

7

Clasificación Internacional (51) C07D 207/034

2

8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	FR	10 de febrero de 2005	0501354

9

Comprobante de pago No.: 07-61,634

Fecha: 31 de julio 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

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

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

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

REPRESENTACION Y PODER

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

Constata que la présente certification de signature

a été effectuée conformément à la loi française

Pour le Ministre et par délégation

AVENTIS PHARMA S.A.

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

REPRESENTATION ET POUVOIR

010

4576

42457
1825

por el presente nombramos a **Richard P. Pommery**, 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 Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposición, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Je soussigné M^r Hervé Pommery

Notaire à Paris

Certifie matériellement

la signature de

Madame Magali LE PENNEC

Apposée sur le présent document

Signé le/Dado y firmado hoy 31 octobre 2000

à/en Antony

AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

© CAVELIER ABOGADOS

WPPER-6 (MINUTA N° 12.1.1.3.2.6)

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 juridiction; particulièrement devant celles de l'ordre administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention, modèles d'utilité, dessins industriels; le dépôt de marques de fabrique, collectives, defensives, de service, slogans, noms commerciaux, enseignes, et dénominations d'origine; leur renouvellement, transfert, changement de nom ou domicile, radiation volontaire, et l'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 officiels ou personnes sans mandat.

COSE NOTARIO S. A. AVENTIS PHARMA S.A.
DE BOGOTÁ, HAC. NOTARIO D. C. LE
FOTOCOPIA CONTRA EL ORIGINAL
COSE NOTARIO S. A.

31 OCT 2000

Signature

JUAN MANUEL DE PERDOMO
NOTARIO Magali LE PENNEC

06



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

No. 4576
París, Noviembre 30 de 2000

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

CERTIFICA:

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

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

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

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

Alejandro Borda Rojas
Cónsul General

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).

X
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.

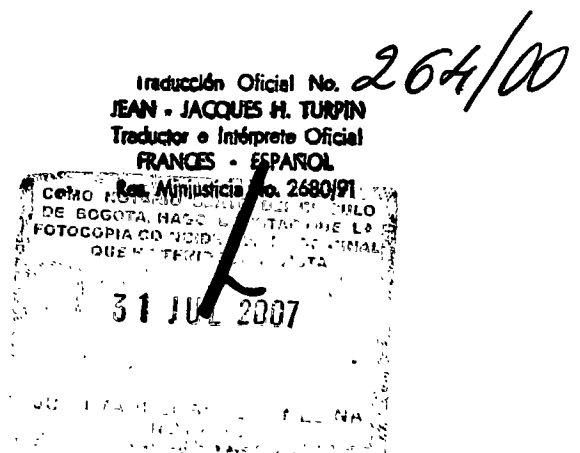
Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

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.



88

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.

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



COMO NOTARIO SEYTO DEL MUNICIPIO DE BOGOTÁ HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA DEL PODER EN LA CUAL SE LE OTORGA LA VISTA
31 JUL 2007
JUAN MANUEL BOTERO BERRINA
NOTARIO

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

Jean Jacques H. Turpin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 15 DIC. 2000

NOTARIA SEXTA
 CARLO MENDEZ
 ARAJAS
 Notario Sexto Encargado

NO SE Asume
 RESPONSABILIDAD DEL NOTARIO

15 DIC 18
 JEFE DE LEGALIZACION
 SANTAFE DE BOGOTA B.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES
 495453
 COYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DE SEÑALADA
 LAS FUNDACIONES ARAJAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE SE ENTREGA A LA NOTARIA

31 JUL 2007

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
 NOTARIO

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.

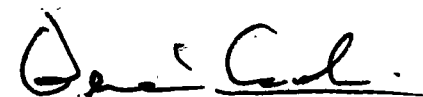
Poderdante: AVENTIS PHARMA S.A.

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

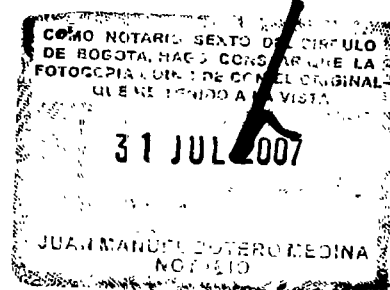
Acepto:



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.

AÑO MI JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) personalmente,

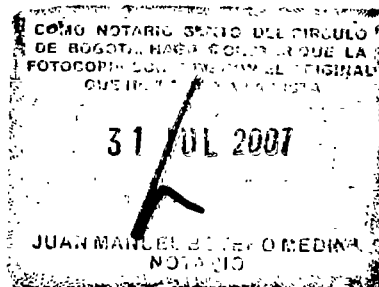
Cavelier y Gantio
Ferreiro

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

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

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

[Firma]



[Firma]



CAVELIER

370

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

CESION

CESSION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

domiciliado(s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos),
sin limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de
domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la
patente de invención correspondiente en la República de
Colombia.

Je (nous), soussigné(s), domiciliés à
RONAN Baptiste, 15 allée des Noisetiers, 92140 CLAMART, France
TABART Michel, 3 rue Paul Langevin, 91290 LA NORVILLE,
France
SOUAILLE Catherine, 12 avenue Jean Bouin, 94600 CHOISY LE
ROI, France
VIVIANI Fabrice, 46 rue Jules Fossier, 95380 LOUVRES, France
BACQUE Eric, 123 allée de la Clairière, 91190 GIF SUR YVETTE,
France
LETALLEC Jean Philippe, 136 Boulevard de l'hôpital, 75013
PARIS, France
DESMAZEAU Pascal, 45 rue des Marronniers, 91250 TIGERY,
France
déclare (déclarons) sous serment être le(s) seul(s) et véritable(s)
inventeur(s) de l'invention:
PYRROLES SUBSTITUES COMPOSITIONS LES CONTENANT,
PROCEDE DE FABRICATION ET UTILISATION
déclare (déclarons) en outre céder et transférer sans limitation au
profit de la société
Aventis Pharma S.A.
une société constituée et existant selon les lois de France
domiciliée à 20 avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY, FRANCE

Tous les droits inhérents à cette invention et que cette société est
autorisée à solliciter en son nom le brevet correspondant en
République de Colombie.

Dado y firmado hoy/ Fait et signé le

en/à

Firma

Signature

RONAN Baptiste

TABART Michel

SOUAILLE Catherine

VIVIANI Fabrice

BACQUE Eric

LETALLEC Jean Philippe

DESMAZEAU Pascal

CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-370

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Messieurs Baptiste RONAN; Fabrice VIVIANI;
Pascal DESMAZEAU; Michel TABART; Eric BACQUE; Jean Philippe
LETALLEC et Madame Catherine SOUAILLE
apposée sur le présent document.

Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

ARRESTE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

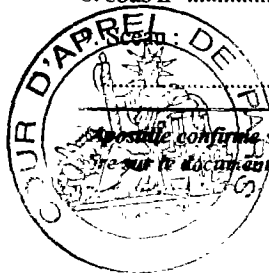
Attesté

5. à Paris

6. le 11 JUL. 2007

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

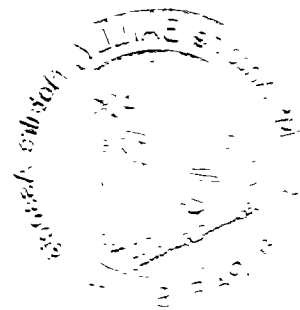
8. sous n° 66921



10. Signature :

M. TEPLIER

*Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau
sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document*



TRADUCCION OFICIAL NO. 721/2007.-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

CESION

NOSOTROS, ABAJO FIRMANTES:

RONAN BAPTISTE, domiciliado en 5 allée des Noisetiers 92140 Clamart, Francia

TABART MICHEL, domiciliado en 3 rue Paul Langevin, 91290 La Norville, Francia

SOUAILLE CATHERINE, domiciliada 12 avenue Jean Bouin, 94600 Choisy Le Roi, Francia

VIVIANI FABRICE, 46 RUE Jules Fossier, 95380 Louvres, Francia

BACQUE ERIC, domiciliado en 123 allée de al Clairiere 91190 GIF SUR YVETTE Francia

LETALLEC JEAN PHILIPPE, domiciliado en 136 Boulevard de l'hopital 75013 París, Francia

DESMAZEAU PASCAL, domiciliado en 45 rue des Marronniers, 91250 Tigery Francia

Declaramos bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención:

SUSTITUTOS DE PIRROLES, COMPUESTOS QUE LOS CONTIENEN

PROCEDIMIENTO DE FABRICACION Y UTILIZACION

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin limitación a favor de la

SOCIEDAD AVENTIS PHARMA S.A.

Una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de FRANCIA, domiciliada en 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Francia, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

FIRMADO: RONAN BAPTISTE

FIRMADO: TABART MICHEL

FIRMADO: VIVIANI FABRICE

FIRMADO: BACQUE ERIC

FIRMADO: DESMAZEAU PASCAL

FIRMADO: SOUAILLE CATHERINE]

FIRMADO: LETALLEC JEAN PHILIPPE



12
12

TRADUCCION OFICIAL NO. 721/2007.-

El suscrito Abogado ANTOINE BAILLY, Notario de París, certifica materialmente las firmas de los señores PIERRE CASELLAS; PIERRE FRAISSE; SAMIR JEGHAM Y DANIEL FLOUTARD. puestas en este documento. Esta certificación no conlleva ninguna verificación de la exactitud de los hechos y actos mencionados en el documento.

FIRMADO: ANTOINE BAILLY, NOTARIO.
HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: REPUBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: ABOGADO BAILLY
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARIS EL: 11 DE JULIO, 2007
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO.: 66921
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: SEÑORA TEPLIER.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine
HELENA URIBE DE LEMOINE

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido".



COMO NOTARIO SEXTO DE CIRCULO DE SANTA
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Helena Rumb
del del

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTA DE BOGOTA. 08 AGO 2007

 COLOMBIA



**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international**



(43) Date de la publication internationale
17 août 2006 (17.08.2006)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/084996 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 207/34 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(74) Mandataire : BOURGOUIN-MULLER, Alessandra;
Aventis Pharma S.A., 20, avenue Raymond Aron, F-92160
Antony (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/000286

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, ~~AT~~, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, ~~CN~~, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, ~~FI~~, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, ~~KE~~, 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.

(22) Date de dépôt international : 8 février 2006 (08.02.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0501354 10 février 2005 (10.02.2005) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR).

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

(72) Inventeurs; et

(75) **Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : RONAN, Baptiste [FR/FR]; 15, allée des Noisetiers, F-92140 Clamart (FR). TABART, Michel [FR/FR]; 3, rue Paul Langevin, F-91290 La Norville (FR). SOUAÏLE, Catherine [FR/FR]; 12, avenue Jean Bouin, F-94600 Choisy le Roi (FR). VIVIANI, Fabrice [FR/FR]; 46, rue Jules Fossier, F-95380 Louvres (FR). BACQUE, Eric [FR/FR]; 123, allée de la Clairière, F-91190 Gif sur Yvette (FR). LETTALEC, Jean-Philippe [FR/FR]; 136, boulevard de l'Hôpital, F-75013 Paris (FR). DES-MAZEAU, Pascal [FR/FR]; 45, rue des Marronniers, F-91250 TIGERY (FR).**

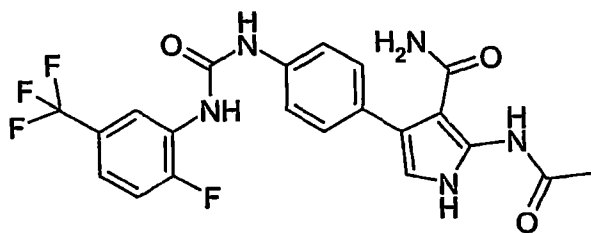
Publiée :

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

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: SUBSTITUTED PYRROLES, COMPOSITIONS CONTAINING SAME, METHOD FOR MAKING SAME AND USE THEREOF

(54) Titre : PYRROLES SUBSTITUES COMPOSITIONS LES CONTENANT, PROCEDE DE FABRICATION ET UTILISATION



(57) Abstract: The invention concerns substituted pyrroles, compositions containing same, a method for making same and use thereof. In particular, the invention concerns the preparation of substituted pyrroles, compositions containing same, a method for making same and use thereof, in particular as anti-cancer agents. Formula.

(57) Abrégé : Pyrroles substitués, compositions les contenant, procédé de fabrication et utilisation. La présente invention concerne notamment la préparation de pyrroles

substituées, des compositions les contenant, leur procédé de préparation, et leur utilisation comme médicament, en particulier en tant qu'agents anticancéreux. Formule.

WO 2006/084996 A1

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

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

Plus particulièrement, l'invention concerne de nouveaux pyrroles spécifiques présentant une activité anticancéreuse, via la modulation de l'activité de protéines, en particulier des kinases.

A ce jour, la plupart des composés commerciaux utilisés en chimiothérapie
10 posent des problèmes importants d'effets secondaires et de tolérance par les patients. Ces effets pourraient être limités dans la mesure où les médicaments utilisés agissent sélectivement sur les cellules cancéreuses, à l'exclusion des cellules saines. Une des solutions pour limiter les effets indésirables d'une chimiothérapie peut donc consister en l'utilisation de
15 médicaments 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'enzymes qui catalysent la
20 phosphorylation de groupes hydroxyles de résidus spécifiques de protéines 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
25 cellulaire, la différenciation cellulaire, la migration cellulaire ou la survie cellulaire. Parmi les différentes fonctions cellulaires dans lesquelles l'activité d'une protéine kinase est impliquée, certains processus représentent des cibles attractives pour traiter les maladies cancéreuses ainsi que d'autres maladies.

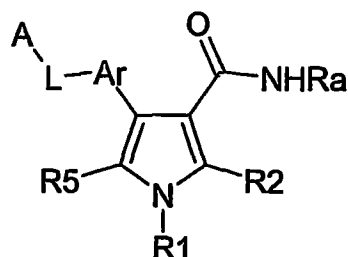
30 Ainsi, un des objets de la présente invention est de proposer des compositions ayant une activité anticancéreuse, en agissant en particulier vis-

12⁵
15

à-vis de kinases. Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de l'activité est recherchée, FAK, KDR et Tie2 sont préférées.

Ces produits répondent à la formule (I) suivante :

5



Formule (I)

dans laquelle :

10

1) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, hétérocyclyle, aryle substitué, hétéroaryle substitué, hétérocyclyle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué ;

15

2) L est sélectionné dans le groupe constitué par : NH, CO-NH, NH-CO, 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, CH₂-NH-CO-NH, NH-CO-NH-CH₂, NH-CO-CH₂-CO-NH;

20

3) Ra est sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle et cycloalkyle.

25

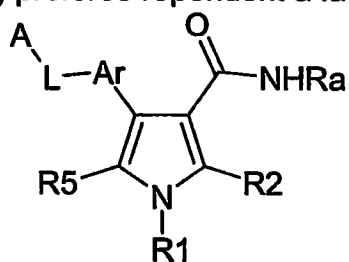
4) R1 est sélectionné dans le groupe constitué par : H, R, COR, SO₂R, dans lequel R est choisi parmi H, OR''₄, NR''₅R''₆, (C1-C6)alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué, dans lequel R''₄ est choisi parmi H, phényle, alkyle, et dans lequel R''₅ et R''₆ sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, R, OR''₄, (C1-C6)alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué ou bien R''₅ et R''₆ sont liés entre eux pour former un cycle saturé

30

de 5 à 8 chaînons contenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N ;

- 5) R2 et R5 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par: H, halogène, R'2, CN, O(R'2), OC(O)(R'2), OC(O)N(R'2)(R'3), OS(O₂)(R'2), N(R'2)(R'3), N=C(R'2)(R'3), 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(O₂)(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(O₂)(R'2), S(O₂)O(R'2), S(O₂)N(R'2)(R'3) ; dans lequel chaque R'2, R'3, R'4 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué; dans lequel, lorsque R'2 et R'3 sont chacun différents de H et simultanément présents sur R2 ou sur R3, ils peuvent être liés entre eux pour former un cycle contenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N.

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



Formule (I)

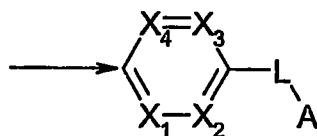
dans laquelle :

- 1) A et Ar sont tels que définis précédemment;
- 2) R1 est H ;
- 25 3) L est sélectionné dans le groupe constitué par : NHCO, NH-CO-NH, NH, NHSO₂, NHCO-CH₂-CONH ;
- 4) Ra est sélectionné parmi H et méthyle.
- 5) R2 et R5 sont tels que définis précédemment.

30 Dans les produits de formule (I), Ar- L-A est avantageusement :

17
17

4



dans lequel chaque X1, X2, X3 et X4 est indépendamment choisi parmi N et C-R'5, dans lequel R'5 a la même définition que R2.

- 5 Des substituants R'5 sélectionnés dans le groupe constitué par H, F, Cl, méthyle, NH₂, OMe, OCF₃, et CONH₂ sont préférés.

Des substituants R2 et R5 préférés sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : H, halogène, R'2, OR'2, NHR'2, NHCOR'2, NHCONHR'2, NHSO₂R'2. R2 et R5 sont préférentiellement H.

- 10 Un substituant Ra préféré est H.

Des substituants L-A préférés sont avantageusement choisis parmi NH-CO-NH-A et NH-SO₂-A.

Une combinaison L-A particulièrement efficace est obtenue lorsque L-A est NHCONH-A.

- 15 Des produits conformes à l'invention ont de préférence un substituant A qui est sélectionné dans le groupe constitué par phényle, pyridyle, pyrimidyle, thiényl, furyl, pyrrolyl, oxazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, et benzothiazolyle ; éventuellement substitué.

- 20 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, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, O-alkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-alkyle, S-

- 25 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, SH, 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) ; dans lequel R8 et R9 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné, (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 de 5 à 7 chaînons contenant de 0 à 3 hétéroatomes ; 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 pouvant être substitués par halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné, O-(C1-C4)alkyle, S-(C1-C4)alkyle, O-(C1-C4)alkyle halogéné, et S-(C1-C4)alkyle halogéné. Lorsque A est disubstitué, les deux substituants de A peuvent former un cycle de 5 à 7 chaînons contenant de 0 à 3 hétéroatomes.

Les produits des exemples 1 à 41 sont objet de la présente invention.

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

- 1) non chirale, ou
- 2) racémique, ou
- 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.

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.

19
19

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 steptozotocine, 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)

2077
20

- 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
- 10 • les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine
- les analogues d'adénosine tels que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
- le méthotrexate et l'acide folinique
- 15 • les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptine ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques
- les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine, par exemple la CA4P, des chalcones ou de la colchicine, par exemple le ZD6126, et leurs prodrogues.
- 20

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

Les produits de l'invention sont utiles comme agents inhibiteurs d'une réaction catalysée par une kinase. FAK, KDR et Tie2 sont des kinases pour lesquelles les produits de l'invention seront particulièrement utiles en tant qu'inhibiteurs.

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

21
13
21

FAK

FAK est une tyrosine kinase cytoplasmique jouant 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 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 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 contrôle de la prolifération cellulaire [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]. 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 *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: 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 pourrait jouer un rôle important dans la prolifération et/ou la survie cellulaires *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

22
74
22

des oligonucleotides 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 « knockout » 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 [DJ. 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].

KDR

KDR (Kinase insert Domain Receptor) aussi appelée VEGF-R2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2), est exprimé uniquement dans les cellules endothéliales. Ce récepteur se fixe au 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,

203
23

vol. 56, p.3540-3545). Ce processus a été démontré notamment à l'aide de mutants VEGF-R2 (Millauer 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, spécifique des 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 xénograpes de tumeur du sein et de mélanome.

2A^{2d}

Les inhibiteurs de Tie2 peuvent être utilisés dans les situations où une néovascularisation se fait de façon inappropriée (c'est-à-dire dans la 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).

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,

25
22
25

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
5 hétéroatomes. Les substituants pyrrol-1-yle ; pyrrol2-yle ; pyrrol3-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 ;
10 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.

Le terme « cycloalkyle » fait référence à un substituant hydrocarboné cyclique
15 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 ; cyclooctyle ; bicyclo[2.2.2]octyle ; adamantyle ; et perhydronaphtyle sont des exemples de substituant cycloalkyle.

20 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 ou 5 atomes de carbone et 1 à 3 hétéroatomes.

25 Le terme « substitué » fait référence à un ou plusieurs substituants différents 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 ; N-alkyle-alkyle' ; SH ; S-alkyle ; S-aryle ; S(O₂)H ; S(O₂)-alkyle ; S(O₂)-aryle ; SO₃H ; SO₃-alkyle ; SO₃-
30 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.

26
23
26

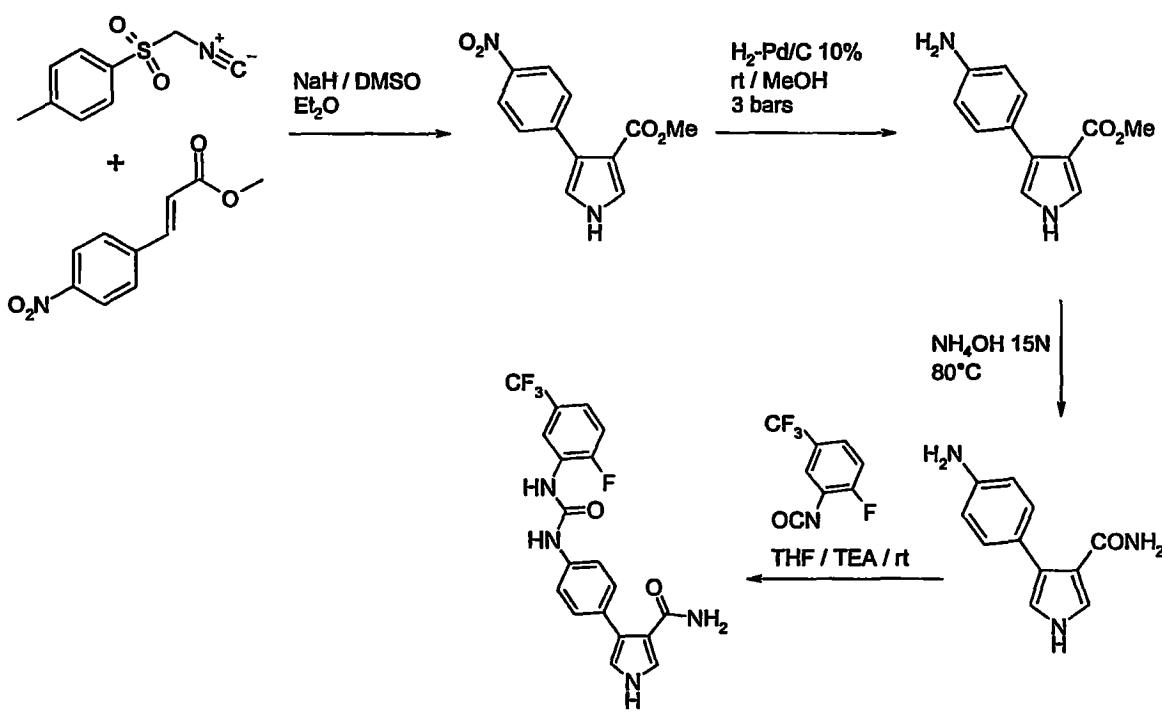
La présente invention a encore pour objet le procédé de préparation des produits de formule (I).

Les produits selon l'invention peuvent être préparés à partir de méthodes conventionnelles de chimie organique.

5 Les schéma 1,2, 3 et 4 ci-dessous sont illustratifs des méthodes utilisées pour la préparation des exemples concernant les pyroles substitués. 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.

10

Schéma 1



15

20

28
28
28

Schéma 3

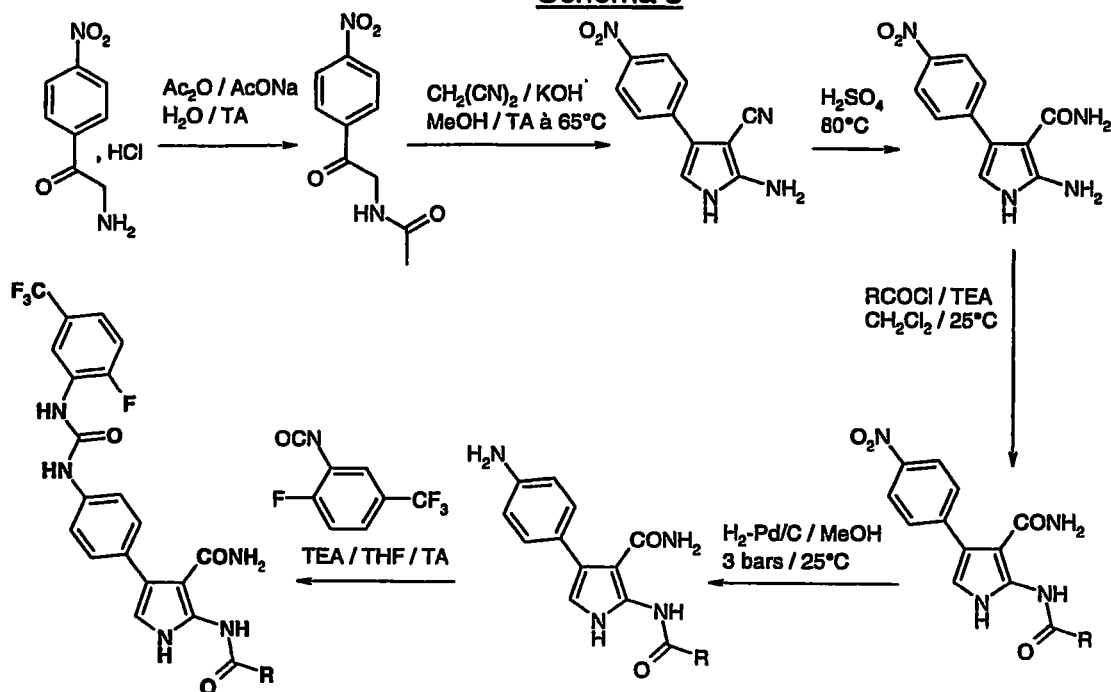
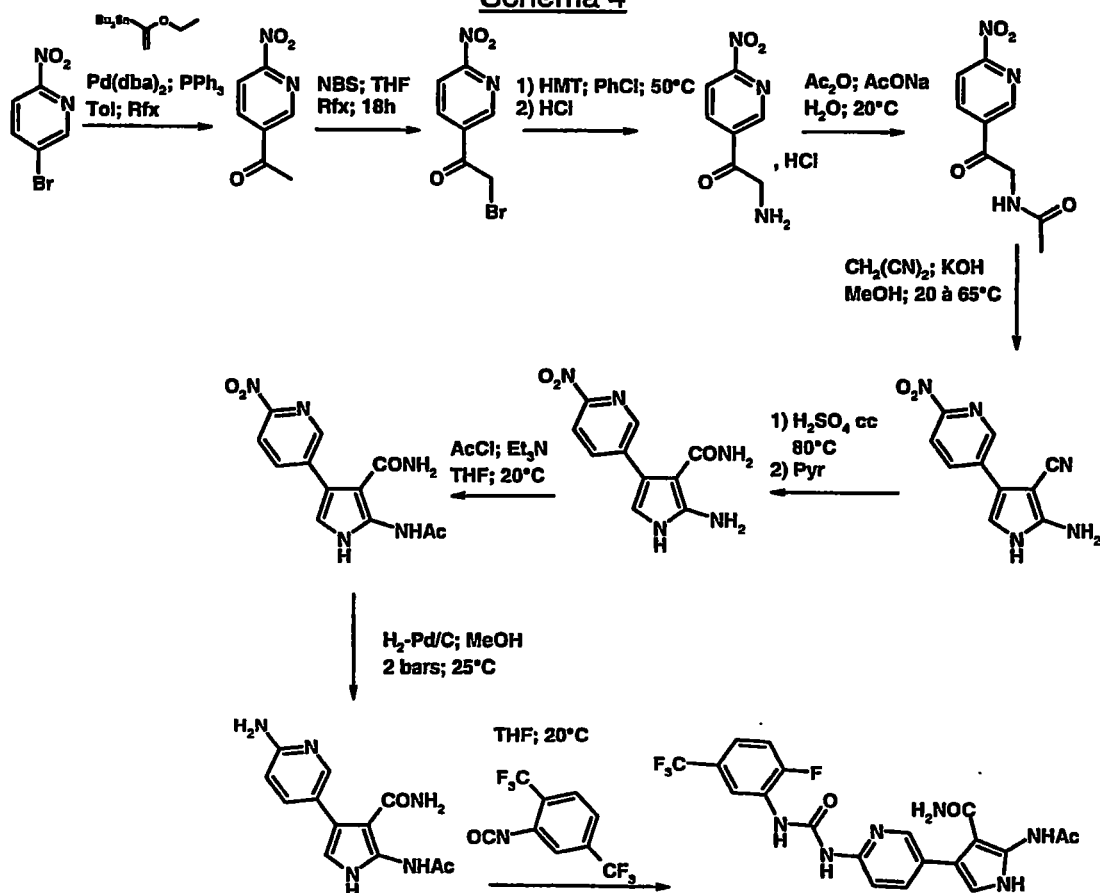


Schéma 4



- 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
- 5 permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction amino, on peut citer le carbamate de *tert*-butyle qui peut être régénéré au moyen d'acide trifluoroacétique ou d'iodotriméthylsilane, l'acétyle qui peut être régénéré en milieu acide (acide chlorhydrique par exemple). Comme groupes protecteurs
- 10 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 (benzoylester 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
- 15 Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience.
- 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
- 20 également partie de l'invention.
- 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.
- 25 Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent être éventuellement transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec des bases azotées selon les méthodes connues en soi. 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
- 30 de formule (I), dans un solvant. Le sel formé est séparé par les méthodes 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
- 35 réaction entre ledit produit et un acide minéral ou organique. Des sels pharmaceutiquement acceptables incluent les chlorures, nitrates, sulfates,

27
30
30

- hydrogénosulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, monohydrogénophosphates, dihydrogénophosphates, métaphosphates, pyrophosphates, acétates, propionates, acrylates, 4-hydroxybutyrates, caprylates, caproates, décanoates, oxalates, malonates, succinates,
- 5 glutarates, adipates, pimélates, maléates, fumarates, citrates, tartrates, lactates, phénylacétates, mandélates, sébacates, subérates, benzoates, phtalates, méthanesulfonates, p-toluène sulfonate, propanesulfonates, xylènesulfonates, salicylates, cinnamates, glutamates, aspartates, glucuronates, galacturonates.
- 10 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
- 15 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.

- 20 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
- 25 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.
- 30 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.

Purification par LC/MS:

28
31

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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.

Analyse EI-Cl : introduction directe (DCI=dépôt échantillon sur filament)

35 Spectromètre de masse Finnigan SSQ7000 ; domaine de masse m/z=29-900 ; énergie des électrons 70eV ; température de la source 70 °C ; gaz

29
32
32

réactant Cl ammoniac ; EI=Ionisation par impact d'électrons ; CI= Ionisation chimique.

Analyse electrospray : (electrospray positif : ES⁺ ; electrospray négatif : ES⁻)

Couplage LC-MS-DAD-ELSD :

5 Méthode A

MS : Waters-Micromass Platform II; LC : Agilent HP 1100 ; colonne Hypersil GOLD Thermo C18; 3X50 mm, 3 µm; éluant: gradient Eau (avec Acide Formique 0,1%) + acetonitrile sur 7 mn; débit = 0.8 ml/mn ; UV : DAD (λ=200-400nm).

10 Méthode B

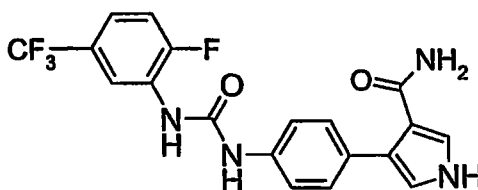
MS : Waters-Micromass QTOF-2; LC : Agilent HP 1100 ; colonne Hypersil GOLD Thermo C18; 3X50 mm, 3 µm; éluant: gradient Eau (avec Acide Formique 0,1%) + acetonitrile sur 7 mn; débit = 0.9 ml/mn ; UV : DAD (λ=200-400nm).

15 Méthode C

MS : Waters-Micromass ZQ; LC : Agilent HP 1100 ; colonne XBRIDGE Waters C18; 3X50 mm, 2.5 µm; éluant: gradient Eau (avec Acide Formique 0,1%) + acetonitrile sur 7 mn; débit = 1.1 ml/mn ; UV : DAD (λ=254nm).

Spectre RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 ou à 300 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DPX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde – d6 (DMSO-d6) référencé à 2,50 ppm à la température de 303K.

25 **Exemple 1**



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

A 0,017 g (84,48 mmol) de 4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide en suspension dans 27 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,012 cm³ de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate et 0,012 cm³ de triéthylamine. Après 20 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel

30
33
33

est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : acétate d'éthyle / dichlorométhane (95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient un résidu jaune qui est agité dans 5 cm³ de dichlorométhane puis filtré et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 22 mg de 4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-ureido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide, sous forme d'un solide beige; R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO, - δ en ppm) : de 6,57 à 7,02 (m très étalé : 2H) ; 6,85 (t large, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,29 (t large, J = 2,5 Hz : 1H) ; de 7,33 à 7,43 (m : 5H) ; 7,49 (dd, J = 10,5 et 8,5 Hz : 1H) ; 8,60 (dd, J = 7,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 9,31 (s large : 1H) ; 9,58 (s large : 1H) ; 11,2 (s large : 1H) ; IE: m/z = 406 (M⁺), m/z=205 (C₈H₃NOF₄⁺), m/z=179 (C₇H₄NF₄⁺)pic de base, ES+: m/z = 407 (MH⁺).

Le 4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

Une suspension de 0,07 g (0,304 mmol) de 4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle dans 10 cm³ d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 22% est chauffée en autoclave à une température voisine de 80°C pendant 84 heures. Après arrêt du chauffage puis retour à température et pression ambiantes, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide orange qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (98 / 1 / 1 en volume)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient un résidu qui est agité dans 10 cm³ d'éther diéthylique puis est filtré et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,02 g de 4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide, sous forme d'un solide marron; IE: m/z = 201 (M⁺)pic de base, m/z= 185 (M - NH₂⁺), m/z= 157 (M - CONH₂⁺).

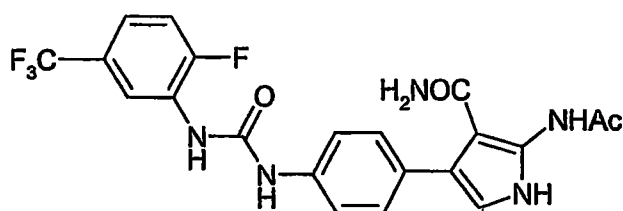
Le 4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 0,02 g (0,188 mmol) de palladium sur charbon à 10% dans 15 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C, 0,2 g (0,769 mmol) de 4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle. Après 20 heures d'hydrogénation en autoclave sous 3 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 un résidu qui est agité dans 10 cm³

d'éther diéthylique puis est filtré et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,079 g de 4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle, sous forme d'un solide marron; IE: $m/z = 230$ (M^+) pic de base, $m/z = 202$ ($M - C_2H_4^+$), $m/z = 157$ ($M - C_2H_5O^+$).

- 5 Le 4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle peut être préparé de la manière suivante :

- A une suspension de 0,512 g (12,8 mmol) d'hydruure de sodium à 60% dans de l'huile minérale dans 20 cm³ d'éther diéthylique, on ajoute goutte à goutte, à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, un mélange de
10 2,212 g (10 mmol) de 4-nitrocinnamate d'éthyle et 1,991 g (10,2 mmol) de tosyl-méthyl isocyanate en solution dans un mélange de 18 cm³ de diméthylsulfoxyde et 36 cm³ d'éther diéthylique. Après 1 heure d'agitation à reflux, le mélange réactionnel est repris dans un mélange de 70 cm³ d'eau, 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et 100 cm³
15 d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite par 50 cm³ d'éther diéthylique et 2 fois 75 cm³ de dichlorométhane. Toutes les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile noire qui est reprise dans un mélange de 75 cm³ d'eau et 50 cm³ d'acétate
20 d'éthyle. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Toutes les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,82 g d'un solide noir qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (3 / 2 en volumes)]. Après
25 concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,48 g d'un solide orange qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,78 g de 4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle, sous forme d'un solide jaune ; IE: $m/z = 260$ (M^+) pic de base, $m/z = 215$ ($M - C_2H_5O^+$), $m/z = 169$ (215-NO₂).
30

32
38
35**Exemple 2**

1-Acétyle-2-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-ureido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide :

- 5 A 0,06 g (0,115 mmol) de 2-amino-3-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-ureido]-phényl}-pyrrole-1-carboxylate de tert-butyle en solution dans un mélange de 1,2 cm³ de dioxane et 1,2 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,575 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 4M dans le dioxane. Après 15
- 10 heures d'agitation à une température voisine de 50°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner le chlorhydrate du 2-amino-3-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-ureido]-phényl}-1H-pyrrole qui est repris dans 2,5 cm³ d'acétate d'éthyle. On ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère
- 15 d'argon, 0,01 cm³ de triéthylamine et 0,013 cm³ d'anhydride acétique. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute une quantité catalytique de DMAP puis on maintient l'agitation pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est dilué par 5 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 2 fois 5 cm³ d'eau. Toutes les phases aqueuses sont
- 20 réunies et extraites par 5 cm³ d'acétate d'éthyle. Toutes les phases organiques sont réunies, lavées par 5 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 0,054 g d'un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane /
- 25 méthanol (98/ 2 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,010 g de 1-acétyle-2-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-ureido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide, sous forme d'un solide jaune; R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm) : 2,14 (s : 3H) ; de 5,20 à 6,10 (m étalé : 1H) ; 6,40 (d, J = 2,0 Hz : 1H) ; de 6,70 à 7,60 (m étalé : 1H) ; 7,30 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,38 (mt : 1H) ; de 7,45 à 7,54 (m : 3H) ; 8,62 (dd, J = 7,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 8,92 (s large : 1H) ; 9,25 (s large : 1H) ; 10,7 (s large : 1H) ; 11,4 (s large : 1H) ; ES⁺: m/z = 464 (MH⁺).
- 30

32
36

Le 2-amino-3-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-ureido]-phényl}-pyrrole-1-carboxylate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante :

- 5 A 0,07 g (0,221 mmol) de 2-amino-4-(4-amino-phényl)-3-carbamoyl-pyrrole-1-carboxylate de tert-butyle en solution dans 2 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,125 cm³ de triéthylamine et 0,049 cm³ de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate. Après 4 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est repris dans 5 cm³ de dichlorométhane. La phase
- 10 organique est lavée par 2 fois 5 cm³ d'eau. Toutes les phases aqueuses sont réunies et extraites par 5 cm³ de dichlorométhane. Toutes les phases organiques sont réunies, lavées par 5 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 0,135 g d'un
- 15 solide orange qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol (100/ 0 à 98 /2 en volume)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,077 g de 2-amino-3-carbamoyl-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-ureido]-phényl}-pyrrole-1-carboxylate de tert-butyle, sous forme d'un solide jaune; ES+: m/z = 522 (MH⁺).
- 20

Le 2-amino-4-(4-amino-phényl)-3-carbamoyl-pyrrole-1-carboxylate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante :

- A une suspension de 0,008 g (0,0076 mmol) de palladium sur charbon à 10% dans 12 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 25°C,
- 25 0,075 g (0,216 mmol) de 2-amino-3-carbamoyl-4-(4-nitro-phényl)-pyrrole-1-carboxylate de tert-butyle. Après 17 heures d'hydrogénation en autoclave sous 3 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
- 30 0,072 g de 2-amino-4-(4-amino-phényl)-3-carbamoyl-pyrrole-1-carboxylate de tert-butyle, sous forme d'un solide jaune; R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm) : 1,55 (s : 9H) ; de 4,80 à 5,35(m très étalé : 1H) ; 5,22 (s large : 2H) ; 6,32 (s : 1H) ; de 6,40 à 6,85 (m très étalé : 1H) ; 6,60 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 6,99 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,01 (s large : 2H).
- 35 Le 2-amino-3-carbamoyl-4-(4-nitro-phényl)-pyrrole-1-carboxylate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante :

37
34
37

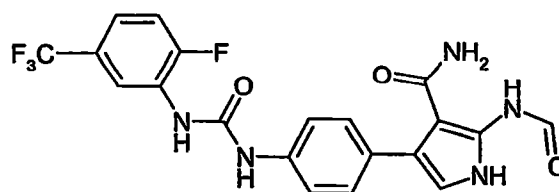
- A 0,11 g (0,447 mmol) de 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide en suspension dans 6 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,075 cm³ (0,536 mmol) de triéthylamine puis 0,117 g (0,536 mmol) de di-tertbutyl-dicarbonate.
- 5 Après 2,5 heures d'agitation à une température voisine de 50°C, on ajoute 0,09 g (0,412 mmol) de di-tertbutyl-dicarbonate et on maintient l'agitation à une température voisine de 50°C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est repris dans 5 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 3 fois 5 cm³ d'eau. Toutes les phases aqueuses sont réunies et extraites par
- 10 5 cm³ de dichlorométhane. Toutes les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,28 g d'un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,075 g de 2-amino-3-
- 15 carbamoyl-4-(4-nitro-phényl)-pyrrole-1-carboxylate de tert-butyle, sous forme d'un solide orange; R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm) : 1,57 (s : 9H) ; de 5,77 à 6,58 (m étalé : 2H) ; 6,72 (s : 1H) ; 6,93 (s large : 2H) ; 7,63 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,23 (d large, J = 8,5 Hz : 2H).
- Le 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé de
- 20 la manière suivante :
- Une suspension de 0,26 g (1,139 mmol) de 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile dans 5 cm³ d'acide sulfurique concentré, est chauffée à une température voisine de 80°C pendant 1 heure. Après avoir refroidi le
- 25 mélange réactionnel à une température voisine de 20°C, on verse celui-ci sur de la glace pilée puis on ajoute lentement une solution aqueuse de soude 5N jusqu'à un pH basique voisin de 10. Le mélange réactionnel est extrait par 7 fois 10 cm³ d'un mélange de dichlorométhane / MeOH (98 / 2 en volume). Toutes les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de
- 30 magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,19 g de 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide, sous forme d'un solide brun-rouge; IE: m/z = 246 (M⁺) pic de base, m/z = 229 (M – NH₃⁺).
- Le 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile peut être préparé de la manière suivante :
- 35 A 0,5 g (2,25 mmol) de N-[2-(4-nitro-phényl)-2-oxo-ethyl]-acétamide en solution dans 15 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de

20°C, sous atmosphère d'argon, 0,223 g (3,375 mmol) de malononitrile. Le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 0°C puis 0,5 cm³ d'une solution aqueuse à 50% d'hydroxyde de potassium est ajoutée. Après 15 minutes d'agitation à une température voisine de 0°C puis 30 minutes d'agitation à une température voisine de 65°C, le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C puis versé sur de la glace pilée et extrait par 7 fois 10 cm³ de dichlorométhane. Toutes 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 0,7 g d'un solide brun qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol (100/ 0 à 95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,265 g de 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile, sous forme d'un solide brun; IE: m/z = 228 (M⁺)pic de base, m/z=182 (M-NO₂).

Le N-[2-(4-nitro-phényl)-2-oxo-éthyl]-acétamide peut être préparé de la manière suivante :

A 0,5 g (2,308 mmol) de 2-amino-(4-nitrophényl)-acétophénone en suspension dans 2 cm³ d'eau, on ajoute à une température voisine de 0°C, sous atmosphère d'argon, 0,435 cm³ (4,616 mmol) d'anhydride acétique puis 0,379 g (4,616 mmol) d'acétate de sodium en solution dans 1,5 cm³ d'eau. Après avoir laissé évoluer la température entre 0°C et 20°C pendant 1 heure, on ajoute 1,5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à un pH = 2. le mélange réactionnel est extrait par 5 fois 10 cm³ de dichlorométhane. Toutes les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,37 g de N-[2-(4-nitro-phényl)-2-oxo-ethyl]-acétamide, sous forme d'un solide jaune; ES+: m/z = 223 (MH⁺).

Exemple 3



2-Formylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide :

39
38
37

- A 0,125 g (0,578 mmol) de 2-formylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide en solution dans 15 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 23°C, 0,081 cm³ de triéthylamine et 0,084 cm³ de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate. Après 16 heures d'agitation à une
- 5 température voisine de 23°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est alors dilué dans 50cm³ d'acétate d'éthyle puis lavé par 2 fois 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre et traitée au noir 3S, filtrée et concentrée à
- 10 sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,115 g d'un solide huileux qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (95/ 2,5 / 2,5 en volume)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,016 g de, 2-formylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide sous
- 15 forme d'un solide crème fondant à 169°C. R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm) 5,60 (m étalé, 1H) ; 6,41 (s large, 1H) ; 7,07 (m étalé, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,38 (m, 1H) ; 7,48 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,34 (s, 1H) ; 8,61 (dd, J = 2,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 9,07 (s large, 1H) ; 9,40 (s large, 1H) ; 10,85 (m étalé, 1H) ; 11,45 (s large, 1H) .
- 20 Le 2-formylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :
- A une suspension de 0,030 g (0,0285 mmol) de palladium sur charbon à 10% dans 15 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 25°C, 0,23 g (0,834 mmol) de 2-formylamino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-
- 25 carboxamide. Après 5 heures d'hydrogénation en autoclave sous 2 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 0,125 g de 2-formylamino-4-(4-amino-phényl)-1-H-pyrrole-3-carboxamide, sous forme d'un
- 30 solide vert. R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm) 5,13 (s large, 2H) ; 5,43 (m étalé, 1H) ; 6,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 6,60 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 6,80 (m étalé, 1H) ; 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H) ; 10,9 (s large, 1H) ; 11,25 (s large, 1H)
- Le 2-formylamino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être
- 35 préparé de la manière suivante :

40-240
37

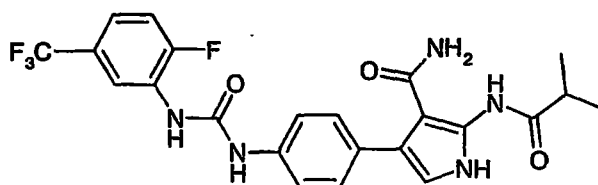
A une solution de 0,3 g (1,21 mmol) de 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide dans 5 cm³ d'éthanol absolu est additionné, à température proche de 25°C, une solution de 2 cm³ (52,9 mmol) d'acide formique dans 5 cm³ (52,9 mmol) d'anhydride acétique. Après 2 heures d'agitation à cette

5 température, le milieu réactionnel est versé dans 100 cm³ d'eau. La suspension est alors filtrée. Le solide est essoré, séché pour donner 0,257 g de 2-formylamino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide sous forme d'une poudre verte. R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO, - δ en ppm), de 6,22 à 8,53 (m très étalé, 2H) ; 6,78 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ;

10 8,19 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H) ; 10,55 (s large, 1H) ; 11,6 (s large, 1H).

Le 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide est préparé comme décrit dans l'exemple 2 :

Exemple 4



15 2-Isobutyrylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide :

A 0,125 g (0,436 mmol) de 2-isobutyrylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide en solution dans 15 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une

20 température voisine de 25°C, 0,076 cm³ (0,436 mmol) de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate. Après 17 heures d'agitation à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est alors dilué dans 40 cm³ d'acétate d'éthyle puis lavé avec 40 cm³ d'eau. La solution organique est

25 séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est cristallisé dans 8 cm³ d'un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (70 / 30 en volume). Après filtration et essorage, 0,096 g de 2-isobutyrylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide sous forme

30 d'un solide crème fondant à 196°C. IR (KBr), 3472; 3384; 1667; 1594; 1546; 1443; 1340; 1313; 1198; 1167; 1120; 1070; 937 & 614 cm⁻¹. R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO, - δ en ppm), 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 6H) ; 2,61 (m, 1H) ; 5,62 (m étalé, 1H) ; 6,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,00 (m étalé, 1H) ; 7,30 (d, J = 9,0 Hz,

381
41

2H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,49 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,62 (dd, J = 2,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,99 (s large, 1H) ; 9,32 (s large, 1H) ; 10,95 (s large, 1H) ; 11,45 (s large, 1H)

- 5 Le 2-isobutyrylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 0,047 g (0,0446 mmol) de palladium sur charbon à 10% dans 25 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 25°C, 0,33 g (1,04 mmol) de 2-isobutyrylamino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide. Après 3,5 heures d'hydrogénation en autoclave sous 2 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 0,22 g d'un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (96/ 2 / 2 en volume)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,135 g de 2-isobutyrylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide, sous forme d'un solide marron. R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO, - δ en ppm) 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 6H) ; 2,60 (m, 1H) ; 5,15 (s large, 2H) ; 5,45 (m étalé, 1H) ; 6,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 6,60 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 6,94 (m étalé, 1H) ; 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 11,05 (s large, 1H) ; 11,3 (s large, 1H).

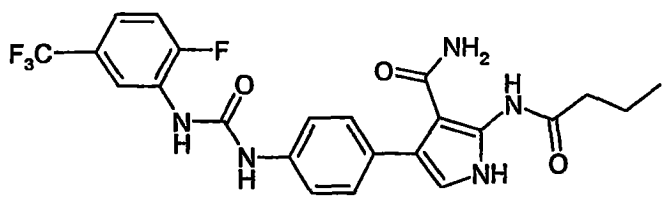
Le 2-isobutyrylamino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,23 g (0,93 mmol) de 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide dans 15 cm³ de tétrahydrofurane est additionné, à température proche de 25°C, 0,260 cm³ (1,86 mmol) de triéthylamine et 0,098 cm³ (0,93 mmol) de chlorure d'isobutyryle. Après 16 heures d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est agité dans 60 cm³ d'eau puis extrait avec 2 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,35 g de 2-isobutyrylamino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide sous forme d'une poudre verte. R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO, - □ en ppm) 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 6H) ; 2,64 (m, 1H) ; de 6,50 à 8,50 (m très étalé, 2H) ; 6,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,19 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 10,45 (s large, 1H) ; 11,65 (s large, 1H).

3912
42

Le 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide est préparé comme décrit dans l'exemple 2.

Exemple 5



5

2-Butyrylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide :

A 0,207 g (0,610 mmol) de 2-butyrylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide en solution dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 25°C, 0,096 cm³ (0,671 mmol) de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate. Après 48 heures d'agitation à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est alors dilué dans 40 cm³ d'acétate d'éthyle puis lavé avec 2 fois 30 cm³ d'eau et 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (97 / 1,5 / 1,5 en volume)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,093 g de 2-butyrylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant à 219°C. IR (KBr), 3470; 3387; 1717; 1626; 1593; 1546; 1443; 1341; 1315; 1264; 1193; 1168; 1126; 1070; 820; 614 cm⁻¹. R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO, - δ en ppm) 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 1,64 (m, 2H) ; 2,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 5,60 (m étalé, 1H) ; 6,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,05 (m étalé, 1H) ; 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,38 (m, 1H) ; 7,49 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,61 (dd, J = 2,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 9,05 (s large, 1H) ; 9,38 (s large, 1H) ; 10,8 (s large, 1H) ; 11,4 (s large, 1H).

Le 2-butyrylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 0,068 g (0,064 mmol) de palladium sur charbon à 10% dans 20 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 25°C, 0,195 g (0,61 mmol) de 2-butyrylamino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-

243
43

carboxamide. Après 5 heures d'hydrogénation en autoclave sous 2 bars d'hydrogène, à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur est rincé avec 2 fois 10 cm³ de méthanol puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,207 g de 2-butrylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide, sous forme d'un solide crème. R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, - δ en ppm) 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 1,63 (m, 2H) ; 2,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 5,11 (s large, 2H) ; de 6,05 à 8,45 (m très étalé, 2H) ; 6,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 6,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 10,8 (s large, 1H) ; 11,3 (s large, 1H) .

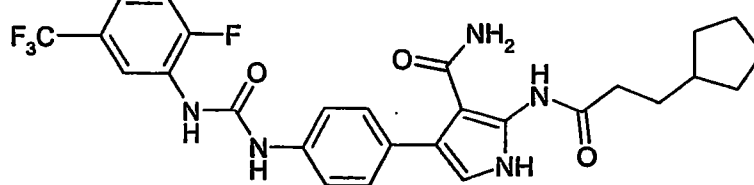
- 10 Le 2-butrylamino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,20 g (0,81 mmol) de 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide dans 25 cm³ de tétrahydrofurane est additionné, à température proche de 25°C, 0,227 cm³ (1,62 mmol) de triéthylamine et

- 15 0,085 cm³ (0,81 mmol) de chlorure de butyryle. Après 16 heures d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est agité dans 60 cm³ d'acétate d'éthyle puis lavé avec 3 fois 20 cm³ d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,221 g de 2-butrylamino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide sous forme d'une poudre marron. R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, - δ en ppm) 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 1,63 (m, 2H) ; 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; de 6,20 à 8,50 (m très étalé, 2H) ; 6,79 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 10,3 (s large, 1H) ; 11,6 (s large, 1H)

Le 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide est préparé comme décrit dans l'exemple 2.

Exemple 6



30

2-(3-Cyclopentyl-propionylamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide :

24
511
49

A 0,170 g (0,50 mmol) de 2-(3-cyclopentyl-propionylamino)-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide en solution dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 25°C, 0,072 cm³ (0,50 mmol) de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate. Après 48 heures
5 d'agitation à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est alors dilué dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle puis lavé avec 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous
10 pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (95 / 2,5 / 2,5 en volume)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,048 g de 2-(3-cyclopentyl-propionylamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide
15 sous forme d'une poudre jaune fondant à 222°C. IR (KBr), 3470; 3389; 1717; 1633; 1594; 1546; 1443; 1341; 1312; 1194; 1167; 1119; 1070 & 614 cm⁻¹. R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO, - δ en ppm) 1,11 (m, 2H) ; de 1,42 à 1,68 (m, 6H) ; de 1,71 à 1,85 (m, 3H) ; 2,40 (t, J = 8,0 Hz, 2H) ; 5,56 (m étalé, 1H) ; 6,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,09 (m étalé, 1H) ; 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,38
20 (m, 1H) ; 7,49 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,62 (dd, J = 2,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 9,00 (s large, 1H) ; 9,32 (s large, 1H) ; 10,8 (s large, 1H) ; 11,4 (s large, 1H).

Le 2-(3-cyclopentyl-propionylamino)-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

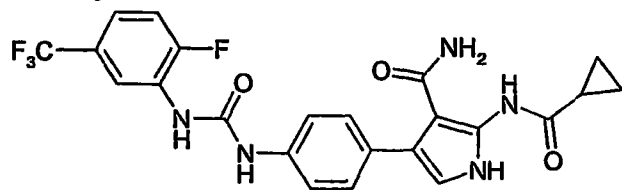
25 A une suspension de 0,055 g (0,0051 mmol) de palladium sur charbon à 10% dans 25 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 25°C, 0,210 g (0,56 mmol) de 2-(3-cyclopentyl-propionylamino)-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide. Après 5 heures d'hydrogénation en autoclave sous 2 bars d'hydrogène, à une température voisine de 25°C, le mélange
30 réactionnel est filtré, le catalyseur est rincé avec 2 fois 10 cm³ de méthanol puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,151 g de 2-(3-Cyclopentyl-propionylamino)-4-(4-amino-phényl)-1-H-pyrrole-3-carboxamide, sous forme d'une poudre marron. R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO, - δ en ppm) 1,09 (m, 2H) ; de 1,39 à 1,84 (m, 9H) ; 2,39 (t, J = 8,0
35 Hz, 2H) ; 5,14 (s large, 2H) ; de 6,20 à 7,50 (m très étalé, 2H) ; 6,23 (d, J =

2,5 Hz, 1H) ; 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 10,9 (s large, 1H) ; 11,3 (s large, 1H) .

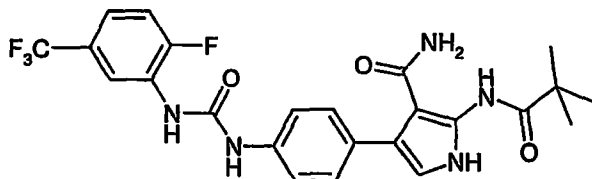
Le 2-(3-cyclopentyl-propionylamino)-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante

- 5 A une solution de 0,15 g (0,61 mmol) de 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide dans 25 cm³ de tétrahydrofurane est additionné, à température proche de 25°C, 0,171 cm³ (1,22 mmol) de triéthylamine et 0,098 mg (0,61 mmol) de chlorure de 3-cyclopentyl-propionyle. Après 16 heures d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est concentré à
- 10 sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est agité dans 40 cm³ d'eau puis extrait avec 3 fois 40 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 80 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,218 g de 2-(3-Cyclopentyl-propionylamino)-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide sous forme
- 15 d'une poudre verte. R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO, - δ en ppm) 1,11 (m, 2H) ; de 1,42 à 1,65 (m, 6H) ; de 1,69 à 1,86 (m, 3H) ; 2,39 (t, J = 8,0 Hz, 2H) ; de 6,17 à 8,50 (m très étalé, 2H) ; 6,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 10,35 (s large, 1H) ; 11,6 (s large, 1H)
- 20 Le 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide est préparé comme décrit dans l'exemple 2.

Exemple 7



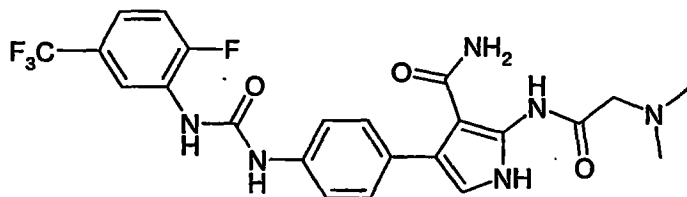
- 25 2-(Cyclopropylcarbonylamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide
- Le 2-(cyclopropylcarbonylamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-
- 30 carboxamide et du chlorure de cyclopropylcarbonyle. ES+: m/z = 490 (MH⁺).

Exemple 8

2-Pivaloylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

- 5 Le 2-pivaloylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide et du chlorure de pivaloyle ES+: $m/z = 506$ (MH^+).

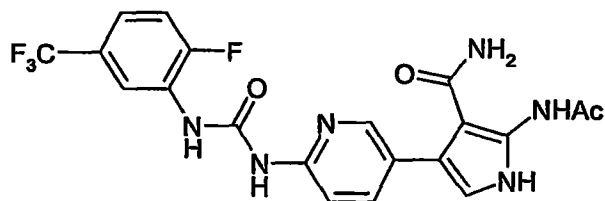
10 **Exemple 9**



2-(2-Diméthylamino-acétylamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

- 15 Le 2-(2-diméthylamino-acétylamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide et du chlorure d'acide de la diméthylglycine ES+: $m/z = 507$ (MH^+).

20 **Exemple 10**



2-Acétylamino-4-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-1H-pyrrole-3-carboxamide :

- 25 A 0,11 g (0,424 mmol) de 2-acétylamino-4-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide en solution dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 23°C et sous atmosphère d'argon, 0,068 cm³ (0,466

24A
47

mmol) de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C, 0,059 cm³ (0,424 mmol) de triéthylamine sont additionnés au milieu. Le mélange réactionnel est alors agité 18 heures à cette température puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie-flash [éluant : gradient dichlorométhane / méthanol (95 / 5 en volume) et acétate d'éthyle pur]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,013 g de, 2-acétylamino-4-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl }-1H-pyrrole-3-carboxamide sous forme d'un solide blanc. ES+: m/z = 466 (MH⁺).

Le 2-acétylamino-4-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 0,015 g (0,014 mmol) de palladium sur charbon à 10% dans 20 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 25°C, 0,15 g (0,519 mmol) de 2-acétylamino-4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide. Après 2 heures d'hydrogénation en autoclave sous 2 bars d'hydrogène, à une température voisine de 30°C, le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur est rincé avec 2 fois 2 cm³ d'éther éthylique. Après essorage et séchage, on obtient 0,11 g de 2-acétylamino-4-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide, sous forme d'un solide marron. R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO, - δ en ppm) 2,13 (s, 3H) ; 6,01 (s large, 2H) ; de 5,50 à 8,85 (m très étalé, 2H) ; 6,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 6,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,36 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 10,65 (s, 1H) ; 11,35 (s large, 1H).

Le 2-acétylamino-4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,20 g (0,809 mmol) de 2-amino-4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide dans 40 cm³ de tétrahydrofurane est additionné, à température proche de 20°C sous atmosphère d'argon, 0,226 cm³ (1,62 mmol) de triéthylamine et 0,058 cm³ (0,809 mmol) de chlorure d'acétyle. Après 3 heures d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est dilué dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle puis lavé avec 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,15 g de 2-acétylamino-4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-3-

carboxamide sous forme d'une poudre verte. R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, $-\delta$ en ppm) 2,11 (s, 3H) ; 6,90 (m étalé, 2H) ; 6,95 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H) ; 8,13 (dd, $J = 2,5$ et 8,5 Hz, 1H) ; 8,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 8,65 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 10,2 (s, 1H) ; 11,7 (m large, 1H).

- 5 Le 2-amino-4-(6-nitro-3-pyridyl)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

4,5 cm^3 d'acide sulfurique concentré sont additionnées sur 0,17 g (0,742 mmol) de 2-amino-4-(6-nitro-3-pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile à une température voisine de 5°C . Le mélange est chauffé à une température
10 voisine de 85°C pendant 1 heure sous atmosphère d'argon. Après avoir refroidi le mélange réactionnel à 5°C , on verse celui-ci sur de la glace pilée et 30 cm^3 d'eau. Cette solution est versée sur une solution de 300 cm^3 de tétrahydrofurane et 15 cm^3 de pyridine. Après 5 minutes d'agitation la phase organique est lavée avec 30 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure
15 de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,20 g de 2-amino-4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide, sous forme d'un solide marron. ES+: $m/z = 248$ (MH^+).

- 20 Le 2-amino-4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile peut être préparé de la manière suivante :

A 0,050 g (0,224 mmol) de N-[2-(6-nitro-pyridin-3-yl)-2-oxo-éthyl]-acétamide en solution dans 5 cm^3 de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C , sous atmosphère d'argon, 0,022 g (0,336 mmol) de malononitrile. Le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 0°C puis 0,1 cm^3
25 d'une solution aqueuse à 50% d'hydroxyde de potassium est ajoutée. Après 15 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C puis 1,15 heures d'agitation à une température voisine de 65°C , le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) puis dilué dans 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 10 cm^3 d'eau et 10 cm^3
30 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,043 g de 2-amino-4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile sous forme d'un solide brun. ES+: $m/z = 230$ (MH^+).

- 35 Le N-[2-(6-nitro-pyridin-3-yl)-2-oxo-éthyl]-acétamide peut être préparé de la manière suivante :

4219
49

A 1,05 g (4,166 mmol) de 2-amino-1-(6-nitro-pyridin-3-yl)-éthanone en solution dans 25 cm³ d'eau, on ajoute à une température voisine de 5°C, 1,575 cm³ (16,66 mmol) d'anhydride acétique puis 1,367 g (16,66 mmol) d'acétate de sodium en solution dans 3 cm³ d'eau. Après 3 heures d'agitation à 5°C, le mélange réactionnel est extrait par 3 fois 10 cm³ d'acétate d'éthyle. Toutes les phases organiques sont réunies, lavées avec 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,618 g de N-[2-(6-nitro-pyridin-3-yl)-2-oxo-éthyl]-acétamide, sous forme d'un solide jaune. R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm) 1,90 (s, 3H) ; 4,66 (d, J = 4,5 Hz, 2H) ; 8,37 (t large, J = 4,5 Hz, 1H) ; 8,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 8,68 (dd, J = 2,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 9,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

La 2-amino-1-(6-nitro-pyridin-3-yl)-éthanone peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 0,975 g (6,954 mmol) d'hexaméthylène tétramine dans 10 cm³ de chlorobenzène on ajoute à une température voisine de 20°C une solution de 1,549 g (6,322 mmol) de 2-bromo-1-(6-nitro-pyridin-3-yl)-éthanone dans 25 cm³ de chlorobenzène. Après 1 heure d'agitation à cette température, la suspension est chauffée 18 heures à 50°C. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 5 °C puis dilué avec 200 cm³ d'éther éthylique. Le précipité ainsi obtenu est filtré et lavé avec 3 fois 50 cm³ d'éther éthylique. Le sel d'ammonium résultant est agité dans 20 cm³ d'éthanol puis 8 cm³ d'acide chlorhydrique à 37% sont additionnés à une température voisine 20°C. La solution est alors agitée 16 heures à cette température. Le précipité formé est filtré, lavé avec 3 fois 50 cm³ d'eau, essoré et séché pour donner 1,05 g de 2-amino-1-(6-nitro-pyridin-3-yl)-éthanone sous forme d'une poudre crème. ES+: m/z = 182 (MH⁺).

La 2-bromo-1-(6-nitro-pyridin-3-yl)-éthanone peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 3,4 g (20,46 mmol) de 1-(6-nitro-pyridin-3-yl)-éthanone dans 60 cm³ de tétrahydrofurane sont ajoutés 7,28 g (40,92 mmol) de N-bromosuccinimide à une température voisine de 20°C. Après 36 heures de chauffage au reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) puis purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane pur]. Après concentration des fractions sous pression

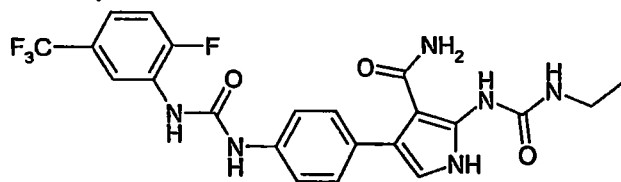
réduite, on obtient 1,7 g de 2-bromo-1-(6-nitro-pyridin-3-yl)-éthanone sous forme d'une poudre blanche. ES+: m/z = 246 (MH⁺).

Le 1-(6-nitro-pyridin-3-yl)-éthanone peut être préparé de la manière suivante :

- 5 A une solution 1,044 g (3,98 mmol) de triphénylphosphine dans 10 cm³ de toluène on ajoute à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'argon, 1,14 g (1,99 mmol) de *bis* (dibenzylidène acétone) palladium et 10,1 g (49,75 mmol) de 5-bromo-2-nitropyridine. Après 15 minutes d'agitation à cette température, on ajoute une solution 16,9 cm³ (49,75 mmol) de 1-éthoxyvinyltributylétain dans 60 cm³ de toluène. Après 15 heures de
- 10 chauffage au reflux, le milieu réactionnel est refroidi à 20 °C puis versé dans 500 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 1N et agité 16 heures à cette température. Le milieu est alors extrait avec 3 fois 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec 300 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec
- 15 sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane pur]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 3,4 g 1-(6-nitro-pyridin-3-yl)-éthanone. R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, - δ en ppm) 2,71 (s, 3H) ; 8,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 8,66 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 9,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

20

Exemple 11



2-(3-Éthyl-uréido)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

- 25 A 0,056 g (0,194 mmol) de 4-(4-amino-phényl)-2-(3-éthyl-uréido)-1H-pyrrole-3-carboxamide en solution dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 25°C, 0,031 cm³ (0,0213 mmol) de 2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl isocyanate. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 60°C, le mélange réactionnel est concentré à sec
- 30 sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est alors dilué dans 40 cm³ d'acétate d'éthyle puis lavé avec 2 fois 30 cm³ d'eau. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est purifié par

481
51

chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (95 / 2,5 / 2,5 en volume)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,021 g de 2-(3-éthyl-uréido)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide sous forme d'un solide jaune. ES+: m/z = 494 (MH⁺).

Le 4-(4-amino-phényl)-2-(3-éthyl-uréido)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 0,067 g (0,0636 mmol) de palladium sur charbon à 10% dans 15 cm³ de méthanol, on ajoute à une température voisine de 25°C, 0,115 g (0,362 mmol) de 4-(4-nitro-phényl)-2-(3-éthyl-uréido)-1H-pyrrole-3-carboxamide. Après 2,5 heures d'hydrogénation en autoclave sous 2 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 0,056 g de 4-(4-amino-phényl)-2-(3-éthyl-uréido)-1H-pyrrole-3-carboxamide, sous forme d'un solide orange; ES+: m/z = 289 (MH⁺).

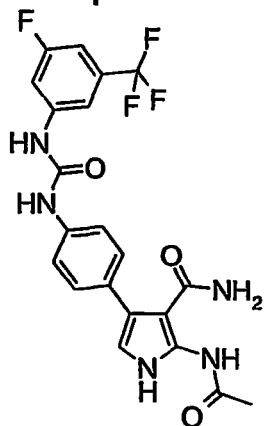
Le 4-(4-nitro-phényl)-2-(3-éthyl-uréido)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,2 g (0,81 mmol) de 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide dans 15 cm³ de tétrahydrofurane est additionné, à température proche de 25°C, 0,074 cm³ (0,891 mmol) de d'éthylisocyanate et 0,005 mg (0,040 mmol) de diméthylaminopyridine. Après 16 heures d'agitation une température proche de 60°C, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est agité dans 100 cm³ d'eau puis extrait avec 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (95 / 2,5 / 2,5 en volume)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,120 g 4-(4-nitro-phényl)-2-(3-éthyl-uréido)-1H-pyrrole-3-carboxamide de sous forme d'une poudre jaune. ES+: m/z = 318 (MH⁺).

Le 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide est préparé comme décrit dans l'exemple 2.

49
52
52

Exemple 12



2-acétylamino-4-{4-[3-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

- 5 0,061 cm³ (0,426 mmol) de 3-fluoro-5-trifluorométhyl-phénylisocyanate est ajouté à température ambiante à une suspension de 100 mg (0,387 mmol) de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide dans 5 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures, refroidi dans un bain eau-glace puis filtré sur fritté. Le solide recueilli est lavé avec un peu de dichlorométhane et de cyclohexane puis séché sous vide. On obtient 75 mg de 2-acétylamino-4-{4-[3-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide sous forme d'un solide beige.

- 10 LCMS (méthode A) : m/z = 464 : [M+H]⁺ ; m/z = 447 : [M+H]⁺ - NH₃ (pic de base)

- 15 m/z = 462 : [M-H]⁻

Temps de rétention (min.) = 3,97

Le 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

- 20 0,15 g de palladium sur charbon (10%) est ajouté à une suspension de 1,36 g (4,72 mmol) de 2-acétylamino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide dans 200 cm³ de méthanol. La réaction est hydrogénée sous 2 bars à 30°C pendant 6 heures puis le milieu réactionnel est filtré sur célite, lavé avec du méthanol. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et 1,14 g de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide sous forme de solide marron est obtenu.

- 25 R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆ - δ en ppm) : 2,13 (s, 3H) ; 5,13 (s, 2H) ; 5,45 (m étalé, 1H) ; 6,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; de

33
53

6,90 à 7,10 (m étalé, 1H) ; 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 10,8 (s, 1H) ; 11,25 (s large, 1H).

IE : m/z = 258 : [M⁺] (pic de base) ; m/z = 241 : [M+H]⁺ - NH₃ ; m/z = 199 : 241 - COCH₃

- 5 Le 2-acétylamino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante :

0,851 cm³ (11,960 mmol) de chlorure d'acétyle est ajouté à température ambiante à une suspension de 2,16 g (8,77 mmol) de 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide dans 200 cm³ de tétrahydrofurane sec
10 sous argon. Le mélange est refroidi dans un bain eau - glace puis 3,180 cm³ (22,82 mmol) de triéthylamine sont ajoutés lentement à 0°C. La réaction est agitée à 0°C pendant 15 minutes puis à température ambiante pendant 3 heures. Le milieu est repris dans de l'acétate d'éthyle puis la phase organique
15 évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol (99/1 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 1,23 g de 2-acétylamino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide sous forme d'un solide marron.

20 R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ - δ en ppm) : 2,11 (s, 3H) ; de 6,50 à 7,20 (m très étalé, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 10,3 (s large, 1H) ; 11,6 (s large, 1H).

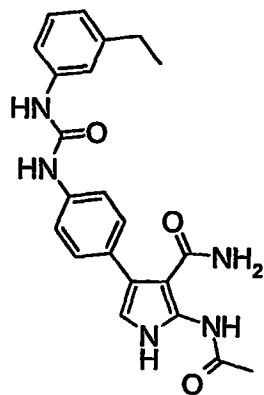
LCMS (méthode A) : m/z = 287 : [M-H]⁻

Temps de rétention (min.) = 2,90

- 25 Le 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 2-amino-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile.

Exemple 13

34



2-acétylamino-4-{4-[3-(3-éthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

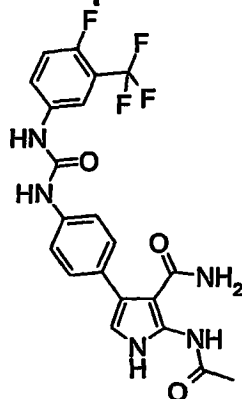
0,061 cm³ (0,426 mmol) de 1-éthyl-3-isocyanato-benzène est ajouté à
 5 température ambiante à une suspension de 100 mg (0,387 mmol) de 2-
 acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide dans 5 cm³ de
 tétrahydrofurane anhydre. Le milieu réactionnel est agité à température
 ambiante pendant 24 heures puis évaporé à sec sous pression réduite. Le
 produit brut est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane /
 10 méthanol (97/3 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des
 fractions contenant le produit attendu, on obtient 107 mg de 2-acétylamino-4-
 {4-[3-(3-éthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide sous forme
 d'un solide marron.

LCMS (méthode A) : m/z = 406 : [M+H]⁺

15 m/z = 389 : [M+H]⁺ - NH₃

Temps de rétention (min.) = 3,67

Exemple 14



20 2-acétylamino-4-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-
 pyrrole-3-carboxamide

55
SS

Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de 4-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide. Ses caractéristiques sont les

5 suivantes :

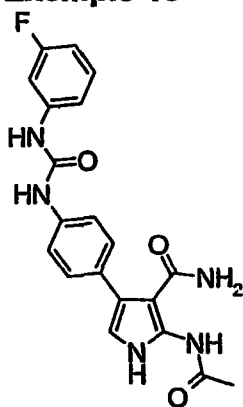
LCMS (méthode A) : $m/z = 464 : [M+H]^+$; $m/z 447 : [M+H]^+ - NH_3$ (pic de base)

$m/z = 462 : [M-H]^-$

Temps de rétention (min.) = 3,83

10

Exemple 15



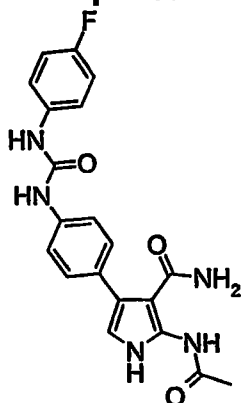
2-acétylamino-4-{4-[3-(3-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

15 Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(3-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 12 à partir de 3-fluorophényl isocyanate et du 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide. Ses caractéristiques sont les suivantes :

LCMS (méthode A) : $m/z = 396 : [M+H]^+$; $m/z = 379 : [M+H]^+ - NH_3$

20 Temps de rétention (min.) = 3,42

Exemple 16



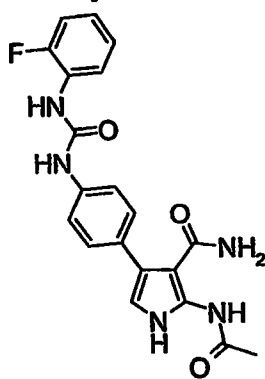
2-acétylamino-4-{4-[3-(4-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

- 5 Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(4-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 12 à partir de 4-fluorophényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

LCMS (méthode A) : m/z = 396 : [M+H]⁺ ; m/z = 379 : [M+H]⁺ - NH₃

- 10 Temps de rétention (min.) = 3,42

Exemple 17



- 15 2-acétylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

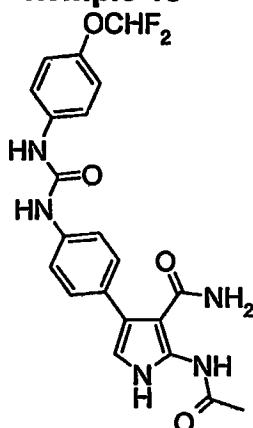
Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 12 à partir de 2-fluorophényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

- 20 LCMS (méthode B) : m/z = 396 : [M+H]⁺ (pic de base) ; m/z = 379 : [M+H]⁺ - NH₃

57
87
87

Temps de rétention (min.) = 3,70

Exemple 18



- 5 2-acétylamino-4-{4-[3-(4-difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

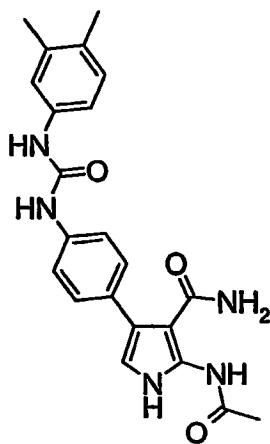
Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(4-difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 12 à partir de 4-(difluorométhoxy)phényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

LCMS (méthode A) : $m/z = 444 : [M+H]^+$; $m/z 427 : [M+H]^+ - NH_3$

$m/z = 442 : [M-H]^-$

Temps de rétention (min.) = 3,51

15 **Exemple 19**



2-acétylamino-4-{4-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 12 à partir de

20

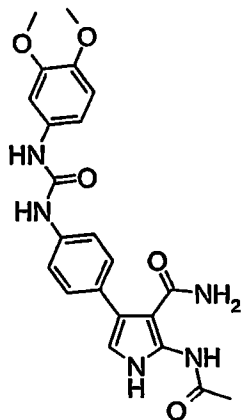
58
58

3,4-diméthylphényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

LCMS (méthode A) : m/z = 406 : [M+H]⁺ , m/z = 389 : [M+H]⁺ - NH₃
m/z = 404 : [M-H]⁻

5 Temps de rétention (min.) = 3,60

Exemple 20



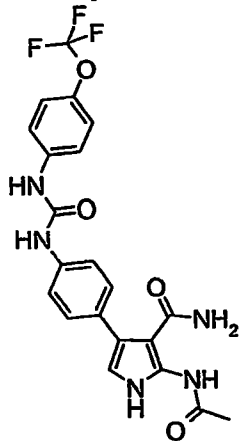
10 2-acétylamino-4-{4-[3-(3,4-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(3,4-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 12 à partir de 3,4-diméthoxyphényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

15 LCMS (méthode A) : m/z = 438 : [M+H]⁺ ; m/z = 421 : [M+H]⁺ - NH₃
m/z = 436 : [M-H]⁻

Temps de rétention (min.) = 2,94

Exemple 21



59
56
59**2-acétylamino-4-{4-[3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide**

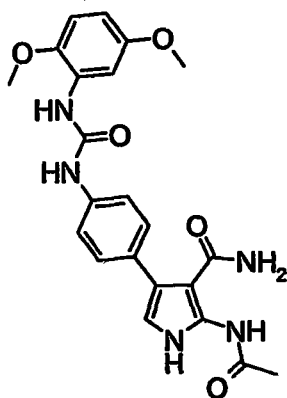
- Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 12 à partir de 4-(trifluorométhoxy)phényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

LCMS (méthode A) : $m/z = 462 : [M+H]^+$; $m/z = 445 : [M+H]^+ - NH_3$

$m/z = 460 : [M-H]^-$

Temps de rétention (min.) = 3,85

10

Exemple 22**2-acétylamino-4-{4-[3-(2,5-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide**

- Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(2,5-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de 2,5-diméthoxyphényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

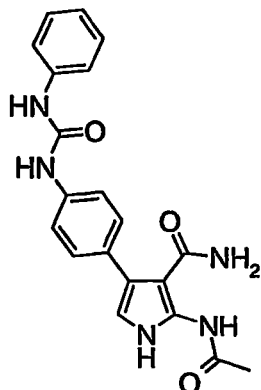
LCMS (méthode C) : $m/z = 438 : [M+H]^+$

20

$m/z = 436 : [M-H]^-$

Temps de rétention (min.) = 3,16

Exemple 23



2-acétylamino-4-[4-(3-phényl-uréido)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxamide

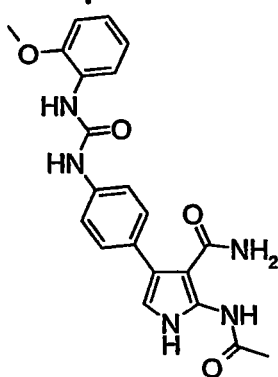
Le 2-acétylamino-4-[4-(3-phényl-uréido)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxamide
5 peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de phényl
isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-
carboxamide.

LCMS (méthode C) : $m/z = 378 : [M+H]^+$

$m/z = 376 : [M-H]^-$

10 Temps de rétention (min.) = 2,97

Exemple 24



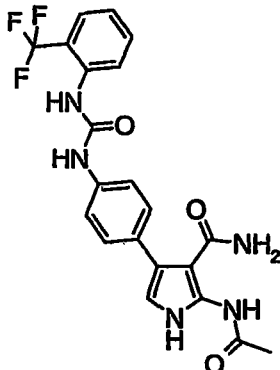
15 2-acétylamino-4-[4-[3-(2-méthoxy-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrole-3-
carboxamide

Le 2-acétylamino-4-[4-[3-(2-méthoxy-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrole-3-
carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de 2-
méthoxyphényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-
pyrrole-3-carboxamide.

20 LCMS (méthode C) : $m/z = 408 : [M+H]^+$

$m/z = 406 : [M-H]^-$

Temps de rétention (min.) = 3,16

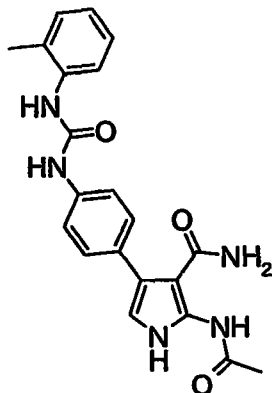
Exemple 25

2-Acetylamino-4-{4-[3-(2-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(2-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de 2-(trifluorométhyl)phényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

LCMS (méthode C) : $m/z = 446 : [M+H]^+$
 $m/z = 444 : [M-H]^-$

Temps de rétention (min.) = 3,32

Exemple 26

2-acétylamino-4-[4-(3-o-tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxamide

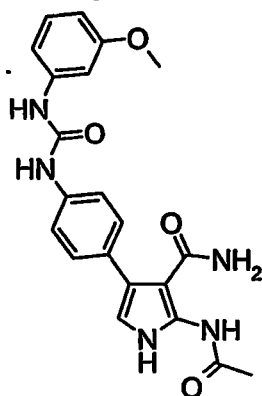
Le 2-acétylamino-4-[4-(3-o-tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de 2-méthylphényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

LCMS (méthode C) : $m/z = 392 : [M+H]^+$
 $m/z = 390 : [M-H]^-$

62
59
62

Temps de rétention (min.) = 3,07

Exemple 27



- 5 2-acétylamino-4-{4-[3-(3-méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

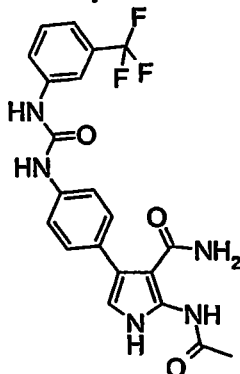
Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(3-méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de 3-méthoxyphényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

10

LCMS (méthode C) : m/z = 408 : [M+H]⁺
m/z = 406 : [M-H]⁻

Temps de rétention (min.) = 3,01

- 15 **Exemple 28**



2-acétylamino-4-{4-[3-(3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

- 20 Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de 3-(trifluorométhyl)phényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

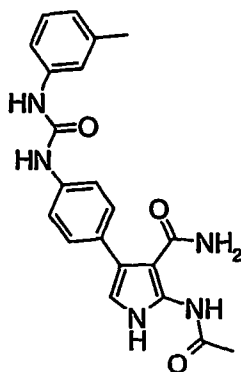
63
60
63

LCMS (méthode C) : $m/z = 446 : [M+H]^+$

$m/z = 444 : [M-H]^-$

Temps de rétention (min.) = 3,54

5 Exemple 29



2-acétylamino-4-[4-(3-m-tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxamide

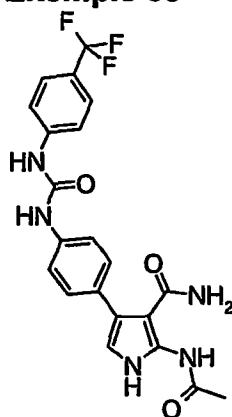
Le 2-acétylamino-4-[4-(3-m-tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de 3-méthylphényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

LCMS (méthode C) : $m/z = 392 : [M+H]^+$

$m/z = 390 : [M-H]^-$

Temps de rétention (min.) = 3,20

Exemple 30



2-acétylamino-4-[4-[3-(4-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxamide

Le 2-acétylamino-4-[4-[3-(4-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à

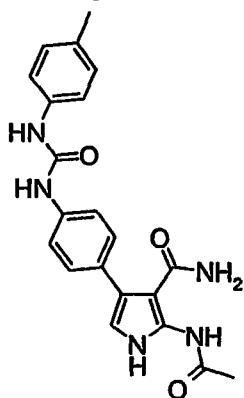
partir de 4-(trifluorométhyl)phényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

LCMS (méthode C) : $m/z = 446 : [M+H]^+$

$m/z = 444 : [M-H]^-$

5 Temps de rétention (min.) = 3,58

Exemple 31



2-acétylamino-4-[4-(3-p-tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxamide

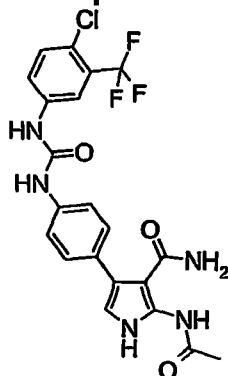
10 Le 2-acétylamino-4-[4-(3-p-tolyl-uréido)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de 4-méthylphényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

LCMS (méthode C) : $m/z = 392 : [M+H]^+$

15 $m/z = 390 : [M-H]^-$

Temps de rétention (min.) = 3,19

Exemple 32



20 2-acétylamino-4-[4-[3-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxamide

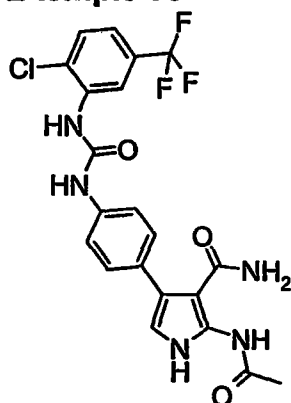
65
67
65

Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de 4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

- 5 LCMS (méthode C) : $m/z = 480 : [M+H]^+$
 $m/z = 478 : [M-H]^-$

Temps de rétention (min.) = 3,80

Exemple 33



10

2-acétylamino-4-{4-[3-(2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de 2-chloro-5-(trifluorométhyl)phényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

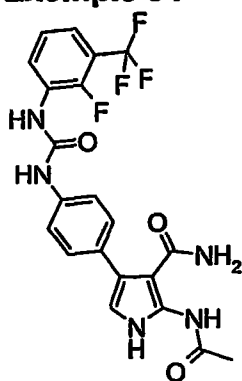
15

LCMS (méthode C) : $m/z = 480 : [M+H]^+$
 $m/z = 478 : [M-H]^-$

Temps de rétention (min.) = 3,82

20

Exemple 34



2-acétylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

- Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de 2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

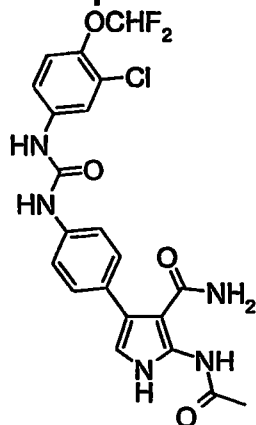
LCMS (méthode C) : $m/z = 464 : [M+H]^+$

$m/z = 462 : [M-H]^-$

Temps de rétention (min.) = 3,64

10

Exemple 35



2-acétylamino-4-{4-[3-(3-chloro-4-difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

- Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(3-chloro-4-difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de 3-chloro-4-(difluorométhoxy)phényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

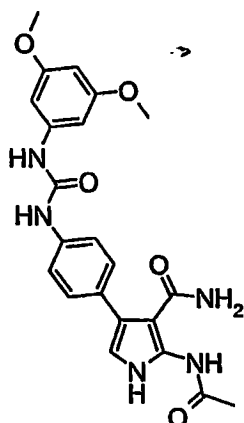
LCMS (méthode C) : $m/z = 478 : [M+H]^+$

$m/z = 476 : [M-H]^-$

20

Temps de rétention (min.) = 3,52

Exemple 36

67
64
67

2-acétylamino-4-{4-[3-(3,5-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

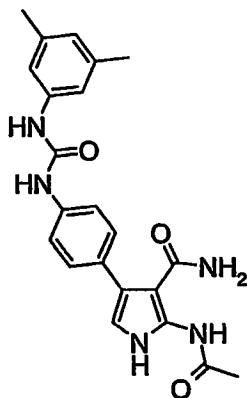
- Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(3,5-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de
- 5 3,5-diméthoxyphényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

LCMS (méthode C) : $m/z = 438 : [M+H]^+$

$m/z = 436 : [M-H]^-$

- 10 Temps de rétention (min.) = 3,07

Exemple 37



2-acétylamino-4-{4-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

- Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de
- 15 3,5-diméthylphényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

20

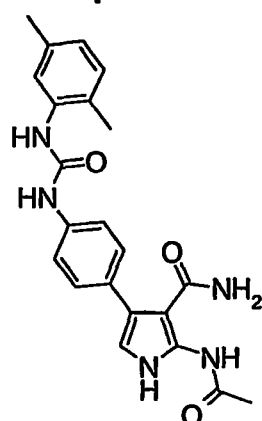
LCMS (méthode C) : $m/z = 406 : [M+H]^+$

68
65 68

$m/z = 404 : [M-H]^-$

Temps de rétention (min.) = 3,43

Exemple 38



2-acétylamino-4-{4-[3-(2,5-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

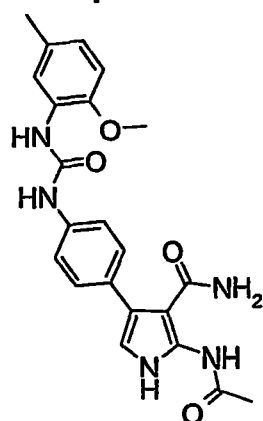
Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(2,5-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de 2,5-diméthylphényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

LCMS (méthode C) : $m/z = 406 : [M+H]^+$

$m/z = 404 : [M-H]^-$

Temps de rétention (min.) = 3,29

Exemple 39



2-acétylamino-4-{4-[3-(2-méthoxy-5-méthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

68
69

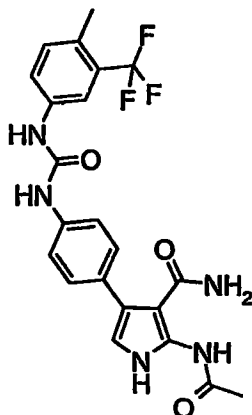
Le acétylamino-4-{4-[3-(2-méthoxy-5-méthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de 2-méthoxy-5-méthylphényl isocyanate et de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

5 LCMS (méthode C) : $m/z = 422 : [M+H]^+$

$m/z = 420 : [M-H]^-$

Temps de rétention (min.) = 3,38

Exemple 40



10 2-acétylamino-4-{4-[3-(4-méthyl-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide

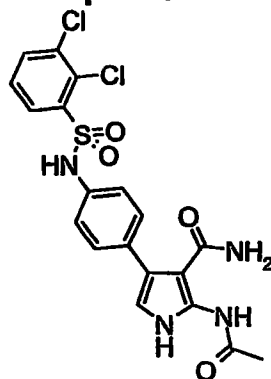
Le 2-acétylamino-4-{4-[3-(4-méthyl-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 13 à partir de 3-(trifluorométhyl)-4-méthylphényl isocyanate et de 2-acétylamino-

15 4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide.

Point de fusion = 266°C.

ES⁺ : $m/z = 460 : [M+H]^+$; $m/z = 482 : [M+Na]^+$

Exemple 41



670
20

2-acétylamino-4-[4-(2,3-dichloro-benzènesulfonylamino)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxamide

Une suspension de 70 mg (0.271 mmol) de 2-acétylamino-4-(4-amino-phényl)-1H-pyrrole-3-carboxamide et de 70 mg (0.285 mmol) de 2,3-dichlorobenzènesulfonyl chloride dans 1.5 cm³ de pyridine est agitée à température ambiante pendant 24 heures puis le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie-flash [éluant: dichlorométhane / méthanol (97/3 en volume)]. Après concentration sous pression réduite des fractions contenant le produit attendu, on obtient 22 mg de 2-Acétylamino-4-[4-(2,3-dichloro-benzènesulfonylamino)-phényl]-1H-pyrrole-3-carboxamide sous forme d'un solide beige fondant à 265°C.

ES⁺ : m/z = 469 : [M+H]⁺

Détermination de l'activité des composés – Protocoles expérimentaux

1. FAK

L'activité inhibitrice des composés sur FAK est déterminée par une mesure de l'inhibition de l'autophosphorylation de l'enzyme en utilisant un test de fluorescence résolue dans le temps (HTRF).

L'ADNc complet de FAK humain, dont l'extrémité N-terminale a été marquée à l'histidine, a été cloné dans un vecteur d'expression baculovirus pFastBac HTc. La protéine a été exprimée et purifiée à environ 70% d'homogénéité.

L'activité kinase est déterminée en incubant l'enzyme (6.6 µg/ml) avec différentes concentrations de composé à tester dans un tampon 50 mM Hepes pH = 7,2, 10 mM MgCl₂, 100 µM Na₃VO₄, 15 µM d'ATP pendant 1 heure à 37°C. La réaction enzymatique est stoppée par l'addition de tampon Hepes pH = 7,0 contenant 0.4 mM KF, 133 mM EDTA, 0.1 % BSA et le marquage est effectuée, pendant 1 à 2 heures à température ambiante, par l'addition dans ce tampon d'un anticorps anti-Histidine marqué avec XL665 et d'un anticorps monoclonal phosphospécifique de la tyrosine conjugué à du cryptate d'euprium (Eu-K). Les caractéristiques des deux fluorophores sont disponibles dans G. Mathis et al., Anticancer Research, 1997, 17, pages 3011-3014. Le transfert d'énergie entre le cryptate d'euprium excité vers le XL665 accepteur est proportionnel au degré d'autophosphorylation de FAK.

21
68
71

Le signal de longue durée spécifique de XL-665 est mesuré dans un compteur de plaques Packard Discovery. Tous les essais sont effectués en double exemplaire et la moyenne des deux essais est calculée. L'inhibition de l'activité d'autophosphorylation de FAK avec des composés de l'invention est exprimée en pourcentage d'inhibition par rapport à un contrôle dont l'activité est mesurée en l'absence de composé test. Pour le calcul du % d'inhibition, le ratio [signal à 665 nm/signal à 620 nm] est considéré.

2. 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.

L'activité kinase de KDR est mesurée dans 20 mM MOPS, 10 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 2.5 mM EGTA, 10 mM b-glycérophosphate, pH = 7.2, en présence de 10 mM MgCl₂, 100 µM Na₃VO₄, 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 2 µg de substrat (fragment SH2-SH3 de la PLC γ exprimée sous forme de protéine de fusion GST), 2 µCi γ -³³P[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 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.

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

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.

72
69
72

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

3. Tie2

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.

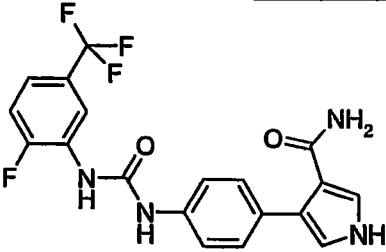
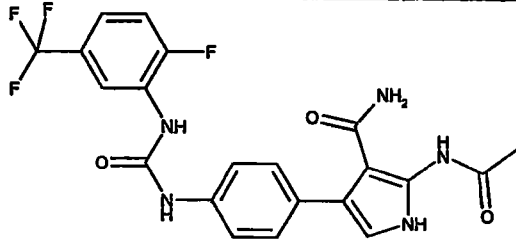
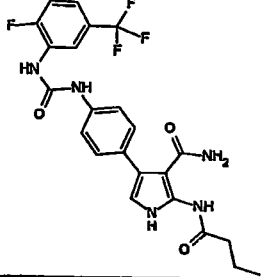
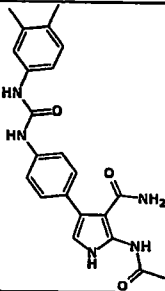
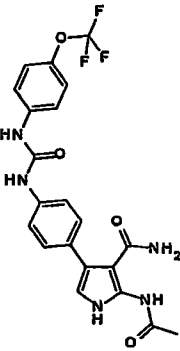
L'effet inhibiteur des molécules est déterminé dans un test de phosphorylation de PLC par Tie2 en présence de GST-Tie2 purifiée à environ 80% d'homogénéité. Le substrat est composé des fragments SH2-SH3 de la PLC exprimée sous forme de protéine de fusion GST.

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 μ l de tampon kinase contenant 100 ng d'enzyme GST-Tie2 par puits. Ensuite 10 μ l 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 μ l de solution contenant 2 μ g de GST-PLC, 2 μ M d'ATP froid et 1 μ Ci d' ^{33}P [ATP]. Après 1 heure d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100 μ l) d'EDTA à 200 mM. Après élimination du tampon d'incubation, les puits sont lavés trois fois avec 300 μ l 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.

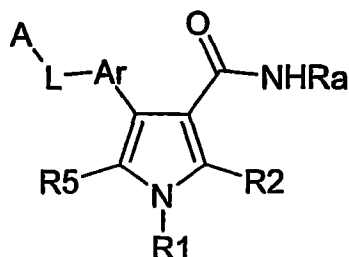
73
70
73

Résultats : Tableau 1 :

Structure	exemple	FAK	KDR	TIE2
		IC 50 (nM)	IC 50 (nM)	IC 50 (nM)
	1	2055	6475	69
	2	60	11.4	6.3
	5	266	42	11
	19	717	13	125
	21	163	19	118

REVENDECATIONS

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



Formule (I)

dans laquelle :

- 1) A et Ar sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : aryle, hétéroaryle, hétérocyclyle, aryle substitué, hétéroaryle substitué, hétérocyclyle substitué, cycloalkyle, cycloalkyle substitué ;
- 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par : NH, CO-NH, NH-CO, 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, CH₂-NH-CO-NH, NH-CO-NH-CH₂, NH-CO-CH₂-CO-NH;
- 3) Ra est sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle et cycloalkyle.
- 4) R1 est sélectionné dans le groupe constitué par : H, R, COR, SO₂R, dans lequel R est choisi parmi H, OR''₄, NR''₅R''₆, (C1-C6)alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué, dans lequel R''₄ est choisi parmi H, phényle, alkyle, et dans lequel R''₅ et R''₆ sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, R OR''₄, (C1-C6)alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué ou bien R''₅ et R''₆ sont liés entre eux pour former un cycle saturé de 5 à 8 chaînons contenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N ;
- 5) R2 et R5 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : H, halogène, R'2, CN, O(R'2), OC(O)(R'2),

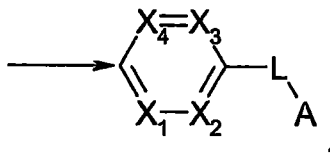
72
75
75

5 OC(O)N(R'2)(R'3), OS(O₂)(R'2), N(R'2)(R'3), N=C(R'2)(R'3),
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(O₂)(R'3), C(O)(R'2),
C(O)O(R'2), C(O)N(R'2)(R'3), C(=N(R'3))(R'2),
10 C(=N(OR'3))(R'2), S(R'2), S(O)(R'2), S(O₂)(R'2), S(O₂)O(R'2),
S(O₂)N(R'2)(R'3); dans lequel chaque R'2, R'3, R'4 est
indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H,
alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle,
hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle
15 substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle
substitué, hétérocyclyle substitué; dans lequel, lorsque R'2 et
R'3 sont chacun différents de H et simultanément présents sur
R2 ou sur R3, ils peuvent être liés entre eux pour former un
cycle contenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S et N.

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- 1) A et Ar sont tels que définis précédemment;
- 2) R1 est H :
- 3) L est sélectionné dans le groupe constitué par : NHCO, NH-CO-
20 NH, NH, NHSO₂, NHCO-CH₂-CONH ;
- 4) Ra est sélectionné parmi H et méthyle.
- 5) R2 et R5 sont tels que définis précédemment

3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que Ar-L-A
25 est :



dans lequel chaque X1, X2, X3 et X4 est indépendamment choisi parmi N et C-R'5, dans lequel R'5 a la même définition que R2.

4. Produit selon la revendication 3, caractérisé en ce que R'5 est
30 sélectionné dans le groupe constitué par H, F, Cl, méthyle, NH₂, OMe ; OCF₃,
et CONH₂.

76
#3
#6

5. Produit selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que R2 et R5 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par : H, halogène, R'2, OR'2, NHR'2, NHCOR'2, NHCONHR'2, NHSO₂R'2.
6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce que R2 est H.
- 5 7. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce que R5 est H.
8. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que Ra est H.
9. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que L-A est choisi parmi NH-CO-NH-A et NH-SO₂-A.
- 10 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, thiényle, furyle, pyrrolyle, oxazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, et benzothiazolyle ; éventuellement substitué.
- 15 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 10 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, hétéroaryle, O-alkyle, O-Aryle, O-hétéroaryle, S-alkyle, S-alkyle substitué, S-Aryle, S-hétéroaryle, chacun étant éventuellement substitué par un substituant choisi parmi (C1-C3)alkyle, halogène, O-(C1-C3)alkyle.
- 20 13. Produit selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisé en ce que caractérisé en ce que A est substitué par un deuxième substituant sélectionné dans le groupe constitué par F, Cl, Br, I, OH, SH, 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) ; dans lequel R8 et R9 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné, (C1-C3)alkyleOH, (C1-C3)alkyleNH₂, (C1-C3)alkyleCOOM, (C1-C3)alkyleSO₃M ; dans lequel lorsque R8 et R9 sont
- 25
- 30 simultanément différents de H, ils peuvent être liés pour former un cycle de 5

à 7 chaînons contenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O 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 de 2 à 7 atomes de carbone, et de 1 à 3 hétéroatomes choisis
5 parmi N, O et S.

14. Produit selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisé en ce que A est phényle, pyrazolyle ou isoxazolyle substitué par halogène, (C1-C4)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné, O-(C1-C4)alkyle, S-(C1-C4)alkyle, O-(C1-C4)alkyle halogéné, et S-(C1-C4)alkyle halogéné, et lorsque A est
10 disubstitué, les deux substituants peuvent être liés entre eux pour former un cycle de 5 à 7 chaînons contenant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S.

15. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 caractérisé en ce qu'il s'agit de :

15 4-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
1-Acétyl-2-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-ureido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-Formylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
20 2-Isobutyrylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-Butyrylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
25 2-(3-Cyclopentyl-propionylamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-(Cyclopropylcarbonylamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-Pivaloylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
30 2-(2-Diméthylamino-acétylamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-Acétylamino-4-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-pyridin-3-yl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
35 2-(3-Éthyl-uréido)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,

- 2-acétylamino-4-{4-[3-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-acétylamino-4-{4-[3-(3-éthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
5 2-acétylamino-4-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-acétylamino-4-{4-[3-(3-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
10 2-acétylamino-4-{4-[3-(4-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-acétylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-acétylamino-4-{4-[3-(4-difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
15 2-acétylamino-4-{4-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-acétylamino-4-{4-[3-(3,4-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-acétylamino-4-{4-[3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide
20 2-acétylamino-4-{4-[3-(2,5-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-acétylamino-4-{4-(3-phényl-uréido)-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-acétylamino-4-{4-[3-(2-méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
25 2-Acetylaminio-4-{4-[3-(2-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide ,
2-acétylamino-4-{4-(3-o-tolyl-uréido)-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-acétylamino-4-{4-[3-(3-méthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
30 2-acétylamino-4-{4-[3-(3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide ,
2-acétylamino-4-{4-(3-m-tolyl-uréido)-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide
2-acétylamino-4-{4-[3-(4-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
35 2-acétylamino-4-{4-(3-p-tolyl-uréido)-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-acétylamino-4-{4-[3-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-acétylamino-4-{4-[3-(2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
40

7/8 79

- 2-acétylamino-4-{4-[3-(2-fluoro-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-acétylamino-4-{4-[3-(3-chloro-4-difluorométhoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
5 2-acétylamino-4-{4-[3-(3,5-diméthoxy-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-acétylamino-4-{4-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-acétylamino-4-{4-[3-(2,5-diméthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
10 2-acétylamino-4-{4-[3-(2-méthoxy-5-méthyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
2-acétylamino-4-{4-[3-(4-méthyl-3-trifluorométhyl-phényl)-uréido]-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide,
15 2-acétylamino-4-{4-(2,3-dichloro-benzènesulfonylamino)-phényl}-1H-pyrrole-3-carboxamide.
16. Produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est sous forme :
- 20 1) non chirale, ou
2) racémique, ou
3) enrichie en un stéréo-isomère, ou
4) enrichie en un énantiomère ;
et en ce qu'il est éventuellement salifié.
17. Composition pharmaceutique comprenant un produit selon l'une
25 quelconque des revendications précédentes, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
18. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, comme agent inhibiteur d'une réaction catalysée par une kinase.
19. Utilisation d'un produit selon la revendication 18, caractérisée en ce
30 que la kinase est choisie parmi FAK, KDR et Tie2.
20. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.
21. Utilisation selon la revendication 20, caractérisée en ce que l'état pathologique est le cancer.

(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
17 Agosto 2006 (17.08.2006)

PCT

WO 2006/084996 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 207/34 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(74) Agente : BOURGOUIN-MULLER, Alessandra; Aventis
Pharma S.A., 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony
(FR).

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2006/000286

(22) Fecha de presentación internacional:
8 Febrero 2006 (08.02.2006)

(25) Idioma de la presentación:
Francés

(26) Idioma de la publicación:
Francés

(30) Datos de prioridad:
0501354 10 Febrero 2005 (10.02.2005) 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.):
RONAN, Baptiste [FR/FR]; 15, allée des Noisetiers, F-
92140 Clamart (FR). TABART, Michel [FR/FR]; 3, rue
Paul Langevin, F-91290 La Norville (FR). SOUAILLE,
Catherine [FR/FR]; 12, avenue Jean Bouin, F-94600
Choisy le Roi (FR). VIVIANI, Fabrice [FR/FR]; 46, rue
Jules Fossier, F-95380 Louvres (FR). BACQUE, Eric
[FR/FR]; 123, allée de la Clairière, F-91190 Gif sur Yvette
(FR). LETTALEC, Jean-Philippe [FR/FR]; 136, boulevard
de l'Hôpital, F-75013 Paris (FR). DESMAZEAU, Pascal
[FR/FR]; 45, rue des Marronniers, F-91250 TIGERY (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.

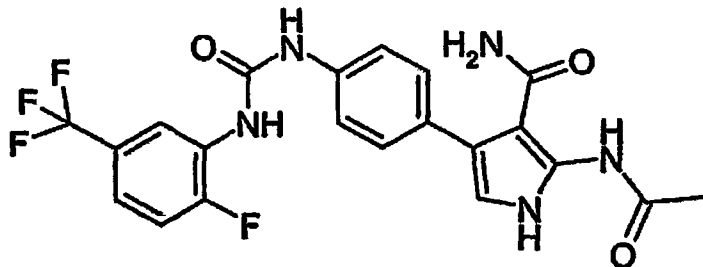
(84) Estados designados (a menos que se indique otra
cosa, para todo tipo de protección regional disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,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

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace
referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

(54) Título: PIRROLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PROCESO DE FABRICACIÓN Y
UTILIZACIÓN



(57) Resumen: Pirroles sustituidos,
composiciones que los contienen,
proceso de fabricación y utilización. La
presente invención se refiere
particularmente a la preparación de
pirroles sustituidos, a las composiciones
que los contienen, a su proceso de
preparación, y a su utilización como
medicamento, en particular como
agentes anticancerígenos.

78
81
81

PIRROLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PROCESO
DE FABRICACIÓN Y UTILIZACIÓN

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

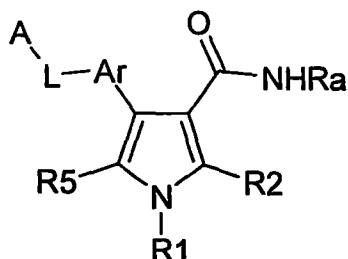
Más especialmente, la invención se refiere a los pirroles nuevos específicos que presentan actividad anticancerígena, a través de la modulación de la actividad de proteínas, en particular de las quinasas.

Hasta ahora, la mayoría de los compuestos comerciales utilizados en
10 quimioterapia plantean problemas importantes de efectos secundarios y de tolerancia por los pacientes. Estos efectos podrían limitarse en la medida en que los medicamentos utilizados actúen selectivamente sobre las células cancerígenas, con exclusión de las células sanas. Una de las soluciones para limitar los efectos indeseables de una quimioterapia puede consistir, por lo tanto, en la utilización de
15 medicamentos que actúen sobre rutas metabólicas o sobre elementos constitutivos de estas rutas, expresados mayoritariamente en las células cancerígenas, y que no sean expresados, o se expresen minoritariamente en las células sanas.

Las proteínas quinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilos de restos específicos de proteínas, tales como los
20 restos tirosina, serina o treonina. Tales fosforilaciones pueden modificar de forma importante la función de las proteínas; por lo tanto, las proteínas quinasas tienen 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
25 celulares en las que está implicada la actividad de una proteína quinasa, algunos procesos representan dianas atractivas para tratar las enfermedades cancerígenas, así como otras enfermedades.

Por lo tanto, uno de los objetivos de la presente invención es proponer composiciones que tienen una actividad anticancerígena actuando en particular sobre
30 las quinasas. Entre las quinasas para las que se investiga una modulación de su actividad, se prefieren FAK, KDR y Tie2. ✓

Estos productos responden a la fórmula (I) siguiente:



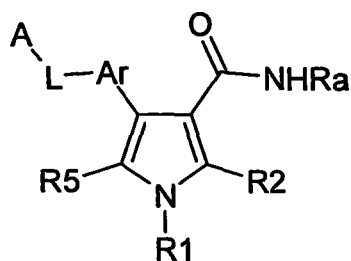
Fórmula (I)

en la que:

- 5 1) A y Ar se seleccionan de manera independiente del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, heterociclilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido;
- 2) L se selecciona del grupo constituido por: NH, CO-NH, NH-CO, 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, CH₂-NH-CO-NH, NH-CO-NH-CH₂ y NH-CO-CH₂-CO-NH;
- 3) Ra se selecciona del grupo constituido por H, alquilo y cicloalquilo.
- 4) R1 se selecciona del grupo constituido por: H, R, COR, SO₂R, en el que R se elige entre H, OR''₄, NR''₅R''₆, alquilo(C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que R''₄ se elige entre H, fenilo, alquilo, y en el que R''₅ y R''₆ se seleccionan de manera independiente del grupo constituido por H, R OR''₄, alquilo(C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o bien R''₅ y R''₆ se unen entre sí para formar un ciclo saturado de 5 a 8 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N;
- 5) R2 y R5 se seleccionan de manera independiente del grupo constituido por: H, halógeno, R'₂, CN, O(R'₂), OC(O)(R'₂), OC(O)N(R'₂)(R'₃), OS(O₂)(R'₂), N(R'₂)(R'₃), N=C(R'₂)(R'₃), 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(O₂)(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(O₂)(R'₂), S(O₂)O(R'₂) y S(O₂)N(R'₂)(R'₃); en el que cada R'₂, R'₃ y R'₄ se selecciona de manera independiente del grupo constituido por H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido, alquino sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo

sustituido y heterociclilo sustituido; en el que, cuando R'2 y R'3 son diferentes de H y están presentes simultáneamente en R2 o en R3, pueden unirse entre sí para formar un ciclo que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N.

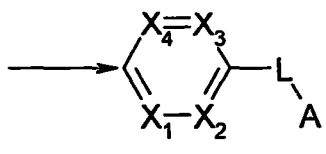
5 Los productos de fórmula (I) preferidos responden a la definición siguiente:



Fórmula (I)

en la que:

- 1) A y Ar son como se han definido anteriormente;
- 10 2) R1 es H;
- 3) L se selecciona del grupo constituido por: NHCO, NH-CO-NH, NH, NHSO₂ y NHCO-CH₂-CONH;
- 4) Ra se selecciona entre H y metilo.
- 5) R2 y R5 son como se han definido anteriormente.
- 15 Ventajosamente, en los productos de fórmula (I), Ar- L-A es:



en el que cada X1, X2, X3 y X4 se elige de manera independiente entre N y C-R'5, en el que R'5 tiene la misma definición que R2.

20 Se prefieren los sustituyentes R'5 que se seleccionan del grupo constituido por H, F, Cl, metilo, NH₂, OMe, OCF₃ y CONH₂.

Los sustituyentes R2 y R5 preferidos se seleccionan de manera independiente del grupo constituido por: H, halógeno, R'2, OR'2, NHR'2, NHCOR'2, NHCONHR'2 y NHSO₂R'2. R2 y R5 son preferentemente H.

Un sustituyente Ra preferido es H.

25 Los sustituyentes L-A preferidos, se eligen ventajosamente entre NH-CO-NH-A y NH-SO₂-A.

Se obtiene una combinación L-A particularmente eficaz cuando L-A es NHCONH-A.

Preferentemente, los productos según la invención tienen un sustituyente A que se selecciona del grupo constituido por fenilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo; sustituido opcionalmente.

5 De manera más preferida, A se elige entre fenilo, pirazolilo e isoxazolilo; sustituido opcionalmente.

De manera muy ventajosa, el sustituyente A está sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, O-alquilo, O-Arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-Arilo y S-heteroarilo, estando
10 cada uno sustituido opcionalmente con un sustituyente elegido entre alquilo(C1-C3), halógeno y O-alquilo(C1-C3).

El sustituyente A está preferentemente sustituido con un segundo sustituyente que se selecciona del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, SH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R₈)(R₉), N(R₈)CO(R₉), alquilo(C1-C3)-OH, alquilo(C1-C3)-N(R₈)(R₉),
15 alquilo(C1-C3)-(R₁₀), alquilo(C1-C3)-COOH y N(R₈)(R₉); en el que R₈ y R₉ se eligen de manera independiente entre H, alquilo(C1-C3), alquilo(C1-C3) halogenado, alquilo(C1-C3)-OH, alquilo(C1-C3)NH₂, alquilo(C1-C3)COOM y alquilo(C1-C3)SO₃M; en el que cuando R₈ y R₉ son diferentes simultáneamente de H, pueden unirse para formar un ciclo de 5 a 7 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos; en el que M es
20 H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K; y en el que R₁₀ es H o un heterociclo no aromático sustituido opcionalmente, que comprende 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

Los sustituyentes A particularmente preferidos se eligen entre fenilo, pirazolilo e isoxazolilo; pudiendo, dichos sustituyentes A, estar sustituidos con halógeno,
25 alquilo(C1-C4), alquilo(C1-C3) halogenado, O-alquilo(C1-C4), S-alquilo(C1-C4), O-alquilo(C1-C4) halogenado, y S-alquilo(C1-C4) halogenado. Cuando A está disustituido, los dos sustituyentes de A pueden formar un ciclo de 5 a 7 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos.

Los productos de los ejemplos 1 a 41 son objeto de la presente invención.

30 Un producto según la invención podrá presentar la forma:

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

35 y podrá estar salificado opcionalmente.

Un producto según la invención podrá utilizarse para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico, en particular cáncer.

La presente invención también se refiere a las composiciones terapéuticas que comprenden un producto según la invención, en combinación con un excipiente
5 aceptable desde un punto de vista farmacéutico según el modo de administración elegido. La composición farmacéutica puede presentarse en forma sólida, líquida o de liposomas.

Entre las composiciones sólidas se pueden citar polvos, cápsulas y comprimidos. Entre las formas orales también pueden incluirse las formas sólidas
10 protegidas frente al medio ácido del estómago. Los soportes utilizados para las formas sólidas están constituidos principalmente por soportes minerales como fosfatos y carbonatos, o soportes orgánicos como lactosa, celulosas, almidón o polímeros. Las formas líquidas están constituidas por disoluciones, suspensiones o dispersiones. Contienen como soporte dispersivo bien agua, bien un disolvente orgánico (etanol,
15 NMP u otros) o mezclas de agentes tensioactivos y disolventes o agentes complejantes y disolventes.

Preferentemente, las formas líquidas serán inyectables y, debido a ello, tendrán una formulación aceptable para dicha utilización.

Las vías aceptables de administración por inyección incluyen las vías
20 intravenosa, intraperitoneal, intramuscular y subcutánea, prefiriéndose habitualmente la vía intravenosa.

La dosis administrada de los compuestos de la invención será ajustada 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 administrarse solos o
25 mezclados con otros compuestos anticancerígenos. Entre las posibles asociaciones se pueden citar:

- agentes alquilantes y particularmente ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, clorambucil, busulfán, tiotepa, prednimustina, carmustina, lomustina, semustina, esteptozotocina, decarbazina, temozolomida, procarbazina y hexametilmelamina
30
- derivados del platino como, en particular, cisplatino, carboplatino u oxaliplatino
- agentes antibióticos como, particularmente, bleomicina, mitomicina y dactinomicina

86-83
86

- agentes antimicrotubulares como, en particular, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina y taxoides (paclitaxel y docetaxel)
- antraciclinas como, en particular, doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona y losoxantrona
- 5 • inhibidores de topoisomerasas de los grupos I y II tales como etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecán, topotecán y tomudex
- fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, UFT y floxuridina
- análogos de citidina tales como 5-azacitidina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina
- 10 • análogos de adenosina tales como pentostatina, citarabina o fosfato de fludarabina
- metotrexato y ácido folínico
- enzimas y compuestos diversos tales como L-asparaginasa, hidroxiurea, ácido trans-retinoico, suramina, dextrazoxano, amifostina,
- 15 herceptina así como las hormonas estrogénicas, androgénicas
- agentes antivasculares tales como los derivados de combretastatina, por ejemplo CA4P, de chalconas o de colchicina, por ejemplo ZD6126, y sus profármacos.

También es posible asociar los compuestos de la presente invención con un
 20 tratamiento con radiaciones. Estos tratamientos pueden administrarse de manera simultánea, separada o secuencial. El tratamiento será adaptado por el médico en función de la enfermedad que haya que tratar.

Los productos de la invención son útiles como agentes inhibidores de una
 reacción catalizada por una quinasa. FAK, KDR y Tie2 son quinasas para las cuales
 25 los productos de la invención serán particularmente útiles como inhibidores.

Las razones por las que se eligen estas quinasas son las siguientes:

FAK

FAK es una tirosina quinasa citoplasmática que tiene un papel importante en la
 transducción de la señal transmitida por las integrinas, familia de receptores
 30 heterodiméricos de adhesión celular. FAK y las integrinas se colocan en estructuras perimembranales denominadas placas de adherencia. Se ha demostrado en numerosos tipos celulares que la activación de FAK así como su fosforilación en

- restos tirosina y en particular su autofosforilación en la tirosina 397, son dependientes de la unión de las integrinas a sus ligandos extracelulares y, por lo tanto, son inducidas durante la adhesión celular [Kornberg L, *et al.* J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442, (1992)]. La autofosforilación de la tirosina 397 de FAK representa un sitio de unión
- 5 para otra tirosina quinasa, Src, mediante 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 FAK en la tirosina 925, incorporando así la proteína adaptadora Grb2 e induciendo en algunas células la activación de la vía ras y MAP quinasa implicada en el control de la proliferación celular [Schlaepfer *et al.* Nature; 372: 786-791. 1994;
- 10 Schlaepfer *et al.* Prog. Biophy. Mol. Biol. 71:435-478. 1999; Schlaepfer y Hunter, J. Biol. Chem. 272: 13189-13195. 1997]. La activación de FAK también puede inducir la vía de señalización de jun quinasa NH2-terminal (JNK) y producir 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) también se une a FAK en la
- 15 tirosina 397 y esta interacción podría ser necesaria para la activación de la PI3-quinasa [Chen y Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91: 10148-10152, 1994; Ling *et al.* J. Cell. Biochem. 73:533-544. 1999]. El complejo FAK/Src fosforila diferentes sustratos como la paxilina y p130CAS en los fibroblastos [Vuori *et al.* Mol. Cell. Biol. 16: 2606-2613, 1996].
- 20 Los resultados de numerosos estudios sostienen la hipótesis de que los inhibidores de FAK podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer. Algunos estudios han sugerido que FAK podría tener un papel importante en la proliferación y/o la supervivencia celular *in vitro*. Por ejemplo, en las células CHO, algunos autores han demostrado que la sobreexpresión de p125FAK da lugar a una aceleración de la
- 25 transición G1 a S, sugiriendo 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 oligonucleótidos antisentido de FAK pierden su adhesión y entran en apoptosis (Xu *et al.* Cell Growth Differ. 4:413-418. 1996). También se ha demostrado que FAK promueve la migración de las células *in vitro*. Así, los fibroblastos
- 30 deficientes en la expresión de FAK (ratón con inactivación génica para FAK) presentan una morfología redondeada y deficiencias en la migración celular como respuesta a señales quimiotácticas, y estos defectos se suprimen mediante una reexpresión de FAK [D. J. 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
- 35 y reduce la migración celular *in vitro* [Richardson A. y Parsons J. T. Nature. 380: 538-

540. 1996]. La sobreexpresión de FAK en las células CHO, COS o en células de astrocitoma humano favorece la migración de las células. La implicación de FAK en la estimulación 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 efectivamente el aumento de la proliferación de las células tumorales *in vivo* después de la inducción de la expresión de FAK en células de astrocitoma humano [Cary L. A. *et al.* J. Cell Sci. 109:1787-94. 1996; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000]. Además, estudios inmunohistoquímicos de biopsias humanas han demostrado que FAK estaba sobreexpresada en los cánceres de próstata, mama, tiroides, colon, melanoma, cerebro y pulmón, estando el nivel de expresión de FAK directamente correlacionado con los tumores que presentan el fenotipo más agresivo [Weiner T. M. *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].

15 KDR

KDR (Receptor con Dominio de inserción Quinasa), también llamado VEGF-R2 (Receptor 2 del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular), se expresa únicamente en las células endoteliales. Este receptor se fija al factor de crecimiento angiogénico VEGF, y ejerce de mediador de una señal transduccional mediante 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 exógeno (Vascular Endothelial Growth Factor: factor de crecimiento del endotelio vascular) (Strawn *et al.*, *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Este proceso se ha demostrado especialmente mediante mutantes VEGF-R2 (Millauer *et al.*, *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.1615-1620). El receptor VEGF-R2 no parece tener ninguna otra función en adultos aparte de la vinculada a la actividad angiogénica de VEGF. Por consiguiente, un inhibidor selectivo de la actividad quinasa de VEGF-R2 debería demostrar poca toxicidad.

Además de este papel fundamental en el proceso dinámico angiogénico, los resultados recientes sugieren que la expresión de VEGF contribuye a la supervivencia de las células tumorales después de la quimioterapia y de la radioterapia, subrayando 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 tirosina quinasa, específico de las células endoteliales. Tie2 es el primer receptor con 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 et 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 un efecto sinérgico con VEGF en las últimas etapas de la neoangiogénesis [Asahara T. *Circ. Res.*(1998) 233-240]. Los experimentos de inactivación génica y las manipulaciones transgénicas de la expresión de Tie2 o de Ang1 resultan en animales que presentan defectos en la vascularización [D.J. Dumont et al (1994) *Genes Dev.* 8, 1897-1909 y C. Suri (1996) *Cell* 87, 1171-1180]. La unión de Ang1 a su receptor resulta en la autofosforilación del dominio quinasa de Tie2 que es esencial para la neovascularización así como para el reclutamiento y la interacción de los vasos con los pericitos y las células musculares lisas; estos fenómenos contribuyen a la maduración y a la estabilidad de los vasos recién formados [P.C. Maisonpierre et al (1997) *Science* 277, 55-60]. Lin et 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 en pulmón, durante infecciones adenovirales o inyecciones del dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en modelos xenografts de tumor de mama y melanoma.

Los inhibidores de Tie2 pueden utilizarse en situaciones en las que se produce una neovascularización de manera inapropiada (es decir, en retinopatía diabética, inflamación crónica, soriasis, sarcoma de Kaposi, neovascularización crónica debida a degeneración macular, artritis reumatoide, hemoangioma infantil y cánceres).

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-dimetilpropilo, 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 "alqueno" hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene una o varias insaturaciones, que tiene de 2 a 12 átomos de

8790
90

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
5 ejemplos de sustituyente alquenilo.

El término "alquinilo" hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene al menos dos insaturaciones que están presentes en 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.

10 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.

15 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
20 son ejemplos de sustituyente heteroarilo.

El término "heteroátomo" hace referencia aquí a un átomo al menos divalente, diferente del 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.
25 Los sustituyentes ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclopentenilo; ciclopentadienilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; cicloheptilo; biciclo[2.2.1]heptilo; ciclooctilo; 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. Preferentemente, el sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado será monocíclico y contendrá 4 ó 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos.

30 El término "sustituido" hace referencia a uno o varios sustituyentes diferentes de H, por ejemplo, halógeno; alquilo; arilo; heteroarilo; cicloalquilo; heterociclilo;
35

91
38
91

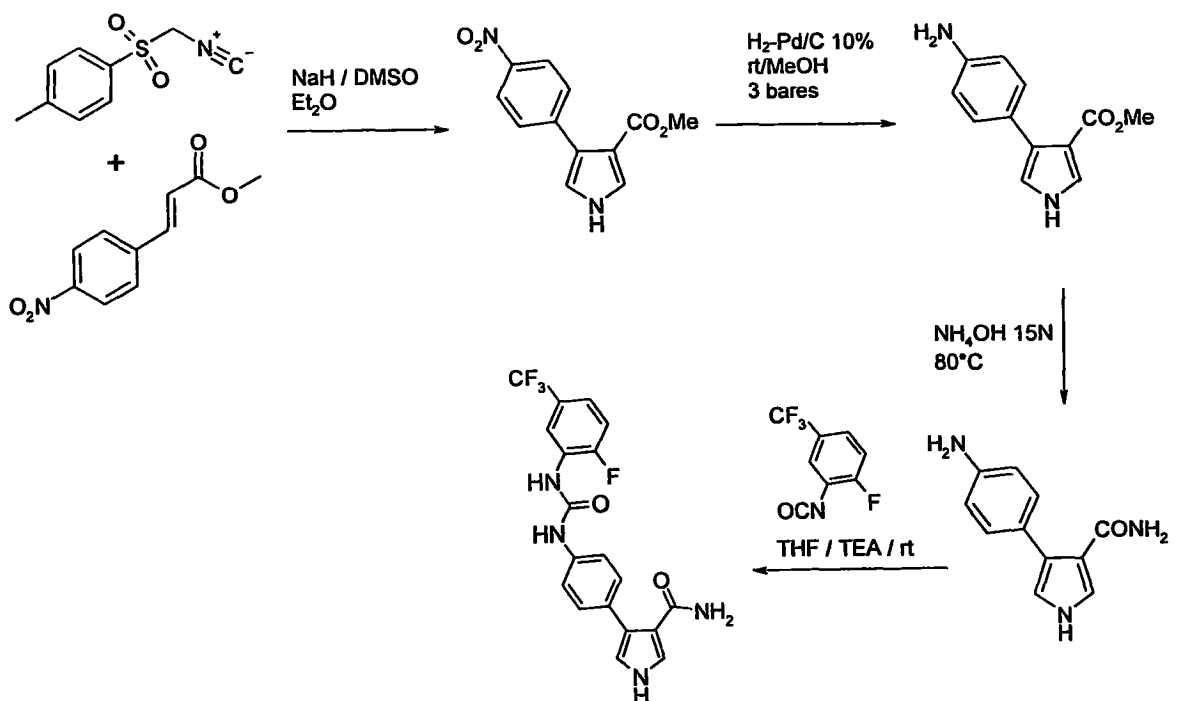
alqueno; alquino; OH; O-alquilo; O-alqueno; O-arilo; O-heteroarilo; NH₂; NH-alquilo; NH-arilo; NH-heteroarilo; N-alquilo-alquilo'; SH; S-alquilo; S-arilo; S(O₂)H; S(O₂)-alquilo; S(O₂)-arilo; SO₃H; SO₃-alquilo; SO₃-arilo; CHO; C(O)-alquilo; C(O)-arilo; C(O)OH; C(O)O-alquilo; C(O)O-arilo; OC(O)-alquilo; OC(O)-arilo; C(O)NH₂; C(O)NH-alquilo; C(O)NH-arilo; NHCHO; NHC(O)-alquilo; NHC(O)-arilo; NH-cicloalquilo y NH-heterociclico.

La presente invención también tiene por objeto el proceso de preparación de los productos de fórmula (I).

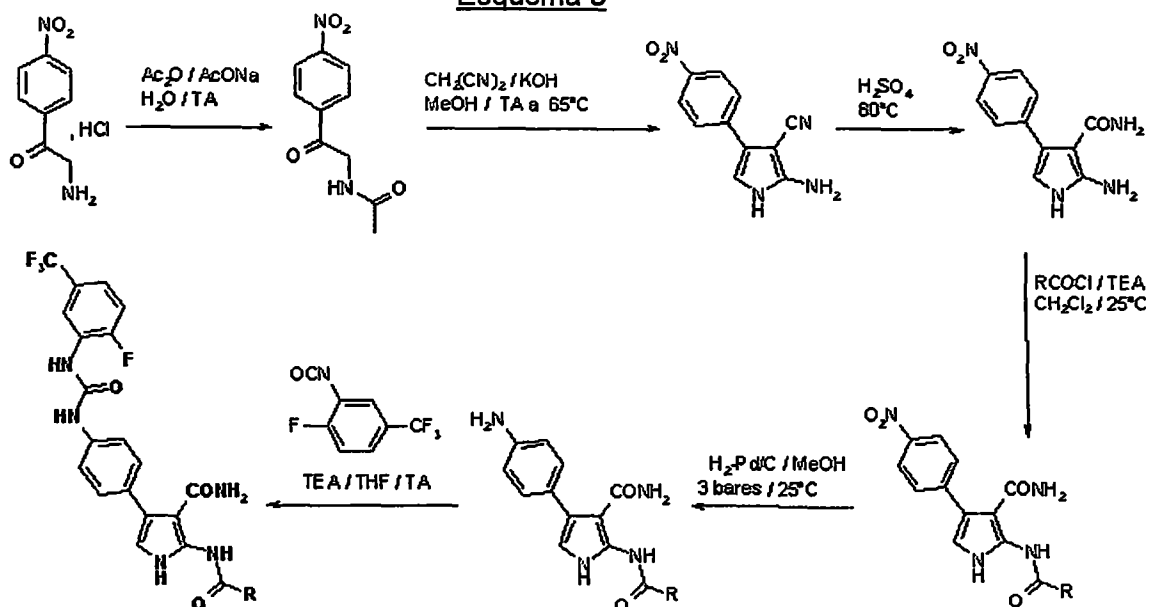
Los productos según la invención pueden prepararse a partir de métodos convencionales de química orgánica.

Los esquemas 1, 2, 3 y 4 que figuran a continuación ilustran los métodos utilizados para la preparación de los ejemplos que se refieren a los pirroles sustituidos. A este respecto, los métodos no pretenden limitar el alcance de la invención en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

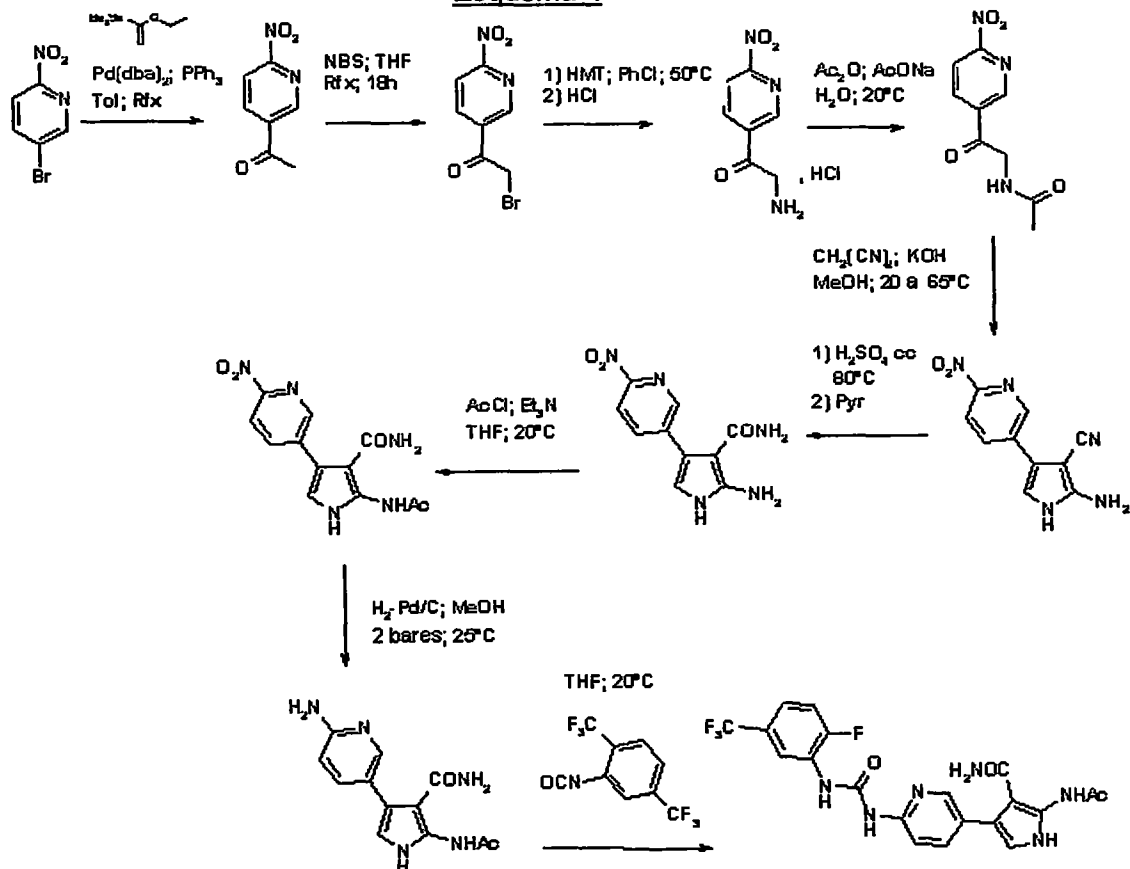
Esquema 1



Esquema 3



Esquema 4



CIA

El experto en la técnica entenderá que, para poner en práctica los procesos según la invención que se han descrito anteriormente, puede ser necesario introducir grupos protectores de las funciones amino, carboxilo y alcohol con el fin de evitar reacciones secundarias. Éstos son grupos que pueden ser eliminados sin afectar al resto de la molécula. Como ejemplos de grupos protectores de la función amino, se pueden citar el carbamato de *tert*-butilo, que puede regenerarse mediante ácido trifluoroacético o yodotrimetilsilano, el grupo acetilo, que puede regenerarse en medio ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico). Como grupos protectores de la función carboxilo, se pueden citar los ésteres (por ejemplo, éster metoximetílico, éster bencilico). Como grupos protectores de la función alcohol, se pueden citar los ésteres (por ejemplo, éster benzoílico), que pueden regenerarse en medio ácido o por hidrogenación catalítica. Otros grupos protectores que pueden utilizarse están descritos por T. W. GREENE et al. en *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience.

Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse y purificarse mediante los métodos conocidos habituales, por ejemplo por cristalización, cromatografía o extracción.

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

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un resto básico pueden transformarse opcionalmente en sales de adición con un ácido mineral u orgánico, por acción de dicho ácido en un disolvente, por ejemplo, un disolvente orgánico tal como un alcohol, una cetona, un éter o un disolvente clorado.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un resto ácido pueden transformarse opcionalmente en sales metálicas o en sales de adición con bases nitrogenadas según los métodos conocidos per se. Estas sales pueden obtenerse por acción de una base metálica (por ejemplo, alcalina o alcalinotérrea), amoníaco, una amina o una sal de amina sobre un compuesto de fórmula (I), en un disolvente. La sal formada se separa mediante los métodos habituales.

Estas sales también forman parte de la invención.

Cuando un producto según la invención presenta al menos una función básica libre, pueden prepararse sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico por reacción de dicho producto con un ácido mineral u orgánico. Las sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico incluyen cloruros, nitratos, sulfatos, hidrogenosulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos,

95
92
95

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, p-toluenosulfonato, propanosulfonatos, xilenosulfonatos, salicilatos, cinamatos, glutamatos, aspartatos, glucuronatos y galacturonatos.

Cuando un producto según la invención presenta al menos una función ácida libre, pueden prepararse sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico por reacción de dicho producto con una base mineral u orgánica. Las bases aceptables desde un punto de vista farmacéutico incluyen hidróxidos de cationes de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como Li, Na, K, Mg, Ca, compuestos aminados básicos tales como amoníaco, arginina, histidina, piperidina, morfolina, piperazina y trietilamina.

La invención también se describe mediante los ejemplos siguientes, que se proporcionan para ilustrar la invención.

Los análisis LC/MS se realizaron utilizando un instrumento Micromass modelo LCT conectado a un instrumento HP 1100. La abundancia de los productos se midió mediante un detector de red de diodos HP G1315A en un intervalo de longitud de onda de 200-600 nm y un detector para la dispersión de la luz Sedex 65. La obtención de los espectros de masas se realizó en un intervalo de 180 a 800. Los datos se analizaron utilizando el programa Micromass MassLynx. La separación se realizó en 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 0,05 % (v/v) de TFA, en 3,5 min con un flujo de 1 mL/min. El tiempo total de análisis, incluyendo el periodo de reequilibrio de la columna, es de 7 min.

Los espectros de MS se realizaron mediante electropulverización (ES⁺) empleando un instrumento Platform II (Micromass). Se describen los principales iones observados.

Los puntos de fusión se determinaron por capilaridad, en un instrumento Mettler FP62, en el intervalo de 30°C a 300°C, elevando la temperatura a un ritmo de 2°C por minuto.

Purificación por LC/MS:

Los productos pueden purificarse por LC/MS utilizando un sistema Waters FractionsLynx compuesto de una bomba de gradiente Waters modelo 600, una bomba de regeneración Waters modelo 515, una bomba de dilución Waters Reagent

96
92
96

Manager, un inyector automático Waters modelo 2700, dos válvulas Rheodyne modelo LabPro, un detector de red de diodos Waters modelo 996, un espectrómetro de masas Waters modelo ZMD y un colector de fracciones Gilson modelo 204. El sistema estaba controlado por el programa Waters FractionLynx. La separación se realizó alternativamente en dos columnas Waters Symmetry (C_{18} , 5 μ M, 19 x 50 mm, referencia del catálogo 186000210), estando una columna en curso de regeneración mediante 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 realizó 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, con un flujo de 10 mL/min. A la salida de la columna de separación, se separa una milésima parte del efluente mediante un LC Packing Accurate, se diluye con alcohol metílico con un flujo de 0,5 mL/min y se envía hacia los detectores, a razón de 75% hacia el detector con red de diodos, y el 25% restante hacia el espectrómetro de masas. El resto del efluente (999/1.000) se envía hacia el colector de fracciones donde se elimina el flujo mientras no se detecte la masa del producto esperado 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 a $[M+Na]^+$. En ciertos casos, dependiendo de los resultados analíticos obtenidos por LC/MS, cuando se ha detectado un ión intenso correspondiente a $[M+2H]^{++}$, también se proporciona al programa FractionLynx el valor correspondiente a la mitad del peso molecular calculado ($PM/2$). En estas condiciones, también se pone en marcha la recogida cuando se detectan la señal de masa del ión $[M+2H]^{++}$ y/o $[M+Na+H]^{++}$. Los productos se recogen en tubos de vidrio calibrados. Tras ser recogidos, se evaporaron los disolventes en un evaporador centrífugo Savant AES 2000 o GenevacHT8 y las masas de los productos se determinaron pesando los tubos tras la evaporación de los disolventes.

Análisis EI-CI: introducción directa (DCI = deposición de la muestra sobre el filamento)

Espectrómetro de masas Finnigan SSQ7000; dominio de masa m/z = 29-900; energía de los electrones 70eV; temperatura de la fuente 70°C; gas reactante Cl amoníaco; EI = Ionización por impacto de electrones; CI = Ionización química.

Análisis electropulverización: (electropulverización positiva: ES^+ ; electropulverización negativa: ES^-)

97
94
97

Acoplamiento LC-MS-DAD-ELSD:

Método A

MS: Waters-Micromass Platform II; LC: Agilent HP 1100; columna Hypersil GOLD Thermo C18; 3X50 mm, 3 μ m; eluyente: gradiente Agua (con Ácido Fórmico 0,1%) + acetonitrilo durante 7 min; flujo = 0,8 ml/min; UV: DAD (λ =200-400nm).

Método B

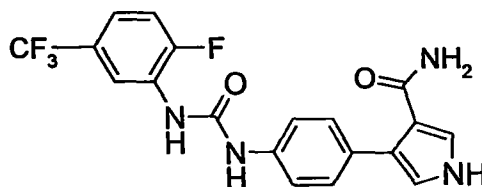
MS: Waters-Micromass QTOF-2; LC: Agilent HP 1100; columna Hypersil GOLD Thermo C18; 3X50 mm, 3 μ m; eluyente: gradiente Agua (con Ácido Fórmico 0,1%) + acetonitrilo durante 7 min; flujo = 0,9 ml/min; UV: DAD (λ =200-400nm).

Método C

MS: Waters-Micromass ZQ; LC: Agilent HP 1100; columna XBRIDGE Waters C18; 3X50 mm, 2,5 μ m; eluyente: gradiente Agua (con Ácido Fórmico 0,1%) + acetonitrilo durante 7 min; flujo = 1,1 ml/min; UV: DAD (λ =254nm).

Espectro RMN ^1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 o a 300 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DPX-300 con desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) con referencia a 2,50 ppm a la temperatura de 30°C.

Ejemplo 1



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

A una suspensión de 0,017 g (84,48 μ moles) de 4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en 27 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,012 cm^3 de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato y 0,012 cm^3 de trietilamina. Después de 20 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir un resto que se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: acetato de etilo/diclorometano (95/5 en volúmenes)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtiene un resto amarillo que se agita en 5 cm^3 de diclorometano, se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 22 mg de 4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida, bajo la forma de un sólido beige; R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, - δ en ppm): de 6,57 a 7,02 (m muy extendido: 2H); 6,85 (t ancho, J = 2,5 Hz: 1H); 7,29 (t ancho, J = 2,5 Hz: 1H);

48
HCP

de 7,33 a 7,43 (m : 5H); 7,49 (dd, J = 10,5 y 8,5 Hz: 1H); 8,60 (dd, J = 7,5 y 2,5 Hz: 1H); 9,31 (s ancho: 1H); 9,58 (s ancho: 1H); 11,2 (s ancho: 1H); IE: m/z = 406 (M^+), m/z = 205 ($C_8H_3NOF_4^+$), m/z = 179 ($C_7H_4NF_4^+$) pico base, ES+: m/z = 407 (MH^+).

La 4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 0,07 g (0,304 mmoles) de 4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo en 10 cm³ de una disolución acuosa de amoníaco al 22% se calienta en autoclave a una temperatura cercana a 80°C durante 84 horas. Después de parar el calentamiento y de volver a temperatura y presión ambientes, la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir un sólido naranja que se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol/acetonitrilo (98/1/1 en volumen)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtiene un resto que se agita en 10 cm³ de éter dietílico, se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,02 g de 4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida, bajo la forma de un sólido marrón; IE: m/z = 201 (M^+) pico base, m/z = 185 ($M - NH_2^+$), m/z = 157 ($M - CONH_2^+$).

El 4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 0,02 g (0,188 mmoles) de paladio sobre carbón al 10% en 15 cm³ de metanol, se añaden a una temperatura cercana a 20°C, 0,2 g (0,769 mmoles) de 4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo. Después de 20 horas de hidrogenación en autoclave bajo 3 bares de hidrógeno, a una temperatura cercana a 25°C, la mezcla de reacción se filtra, el catalizador se lava 3 veces con 5 cm³ de metanol, el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir un resto que se agita en 10 cm³ de éter dietílico, se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,079 g de 4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, bajo la forma de un sólido marrón; IE: m/z = 230 (M^+) pico base, m/z = 202 ($M - C_2H_4^+$), m/z = 157 ($M - C_2H_5O^+$).

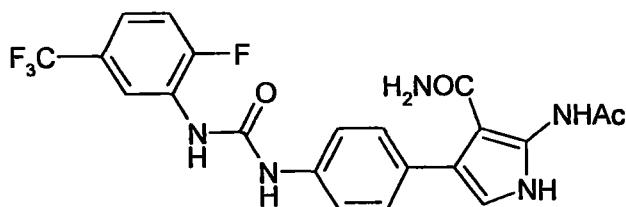
El 4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 0,512 g (12,8 mmoles) de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral en 20 cm³ de éter dietílico, se le añade gota a gota, a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, una mezcla de 2,212 g (10 mmoles) de 4-nitrocinnamato de etilo y 1,991 g (10,2 mmoles) de tosil-metil isocianato disueltos en una mezcla de 18 cm³ de dimetilsulfóxido y 36 cm³ de éter dietílico. Después de 1 hora

99
46
99

de agitación a reflujo, la mezcla de reacción se recoge con una mezcla de 70 cm³ de agua, 20 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y 100 cm³ de acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con 50 cm³ de éter dietílico y 2 veces con 75 cm³ de diclorometano. Todas las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir un aceite negro que se recoge con una mezcla de 75 cm³ de agua y 50 cm³ de acetato de etilo. La fase acuosa se extrae 2 veces con 50 cm³ de acetato de etilo. Todas las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 2,82 g de un sólido negro que se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (3/2 en volúmenes)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 1,48 g de un sólido naranja que se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: diclorometano]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,78 g de 4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, bajo la forma de un sólido amarillo; IE: m/z = 260 (M⁺) pico base, m/z = 215 (M - C₂H₅O⁺), m/z = 169 (215-NO₂).

Ejemplo 2



1-acetil-2-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida:

A una disolución de 0,06 g (0,115 mmoles) de 2-amino-3-carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo en una mezcla de 1,2 cm³ de dioxano y 1,2 cm³ de metanol, se añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,575 cm³ de una disolución de ácido clorhídrico 4M en dioxano. Después de 15 horas de agitación a una temperatura cercana a 50°C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir el clorhidrato de 2-amino-3-carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol que se recoge con 2,5 cm³ de acetato de etilo. Se añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,01 cm³ de trietilamina y 0,013 cm³ de anhídrido acético. Después de 1 hora de agitación a una temperatura cercana a 20°C, se añade una cantidad catalítica de DMAP y se mantiene la agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con 5 cm³

de acetato de etilo. La fase orgánica se lava 2 veces con 5 cm³ de agua. Todas las fases acuosas se juntan y se extraen con 5 cm³ de acetato de etilo. Todas las fases orgánicas se juntan, se lavan con 5 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,054 g de un resto que se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,010 g de 1-acetil-2-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida, bajo la forma de un sólido amarillo; R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO, - δ en ppm): 2,14 (s: 3H); de 5,20 a 6,10 (m extendido: 1H); 6,40 (d, J = 2,0 Hz: 1H); de 6,70 a 7,60 (m extendido: 1H); 7,30 (d ancho J = 8,5 Hz: 2H); 7,38 (mt: 1H); de 7,45 a 7,54 (m: 3H); 8,62 (dd, J = 7,5 y 2,5 Hz: 1H); 8,92 (s ancho: 1H); 9,25 (s ancho: 1H); 10,7 (s ancho: 1H); 11,4 (s ancho: 1H); ES+: m/z = 464 (MH⁺).

El 2-amino-3-carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 0,07 g (0,221 mmoles) de 2-amino-4-(4-amino-fenil)-3-carbamoil-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo en 2 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,125 cm³ de trietilamina y 0,049 cm³ de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato. Después de 4 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla de reacción se recoge con 5 cm³ de diclorometano. La fase orgánica se lava 2 veces con 5 cm³ de agua. Todas las fases acuosas se juntan y se extraen con 5 cm³ de diclorometano. Todas las fases orgánicas se juntan, se lavan con 5 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,135 g de un sólido naranja que se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol (100/0 a 98/2 en volumen)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,077 g de 2-amino-3-carbamoil-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo, bajo la forma de un sólido amarillo; ES+: m/z = 522 (MH⁺).

El 2-amino-4-(4-amino-fenil)-3-carbamoil-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 0,008 g (0,0076 mmoles) de paladio sobre carbón al 10% en 12 cm³ de metanol, se añaden a una temperatura cercana a 25°C, 0,075 g (0,216 mmoles) de 2-amino-3-carbamoil-4-(4-nitro-fenil)-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo.

101
93
101

Después de 17 horas de hidrogenación en autoclave bajo 3 bares de hidrógeno, a una temperatura cercana a 25°C, la mezcla de reacción se filtra, el catalizador se lava 3 veces con 5 cm³ de metanol y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,072 g de 2-amino-4-(4-amino-fenil)-3-carbamoil-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo, bajo la forma de un sólido amarillo; R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm): 1,55 (s: 9H); de 4,80 a 5,35 (m muy extendido: 1H); 5,22 (s ancho: 2H); 6,32 (s: 1H); de 6,40 a 6,85 (m muy extendido: 1H); 6,60 (d ancho J = 8,5 Hz: 2H); 6,99 (d ancho J = 8,5 Hz: 2H); 7,01 (s ancho: 2H).

El 2-amino-3-carbamoil-4-(4-nitro-fenil)-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 0,11 g (0,447 mmoles) de 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en 6 cm³ de diclorometano, se añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,075 cm³ (0,536 mmoles) de trietilamina y 0,117 g (0,536 mmoles) de di-terc-butil-bicarbonato. Después de 2,5 horas de agitación a una temperatura cercana a 50°C, se añaden 0,09 g (0,412 mmoles) de di-terc-butil-dicarbonato y se mantiene la agitación a una temperatura cercana a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se recoge con 5 cm³ de diclorometano. La fase orgánica se lava 3 veces con 5 cm³ de agua. Todas las fases acuosas se juntan y se extraen con 5 cm³ de diclorometano. Todas las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,28 g de un resto que se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: diclorometano]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,075 g de 2-amino-3-carbamoil-4-(4-nitro-fenil)-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo, bajo la forma de un sólido naranja; R.M.N. 1H (300 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm): 1,57 (s: 9H); de 5,77 a 6,58 (m extendido: 2H); 6,72 (s: 1H); 6,93 (s ancho: 2H); 7,63 (d ancho J = 8,5 Hz: 2H); 8,23 (d ancho J = 8,5 Hz: 2H).

La 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 0,26 g (1,139 mmoles) de 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo en 5 cm³ de ácido sulfúrico concentrado, se calienta a una temperatura cercana a 80°C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción a una temperatura cercana a 20°C, ésta se vierte sobre hielo machacado y después se añade lentamente una disolución acuosa de sosa 5N hasta un pH básico cercano a 10. La mezcla de reacción se extrae 7 veces con 10 cm³ de una mezcla de diclorometano/MeOH (98/2 en volumen). Todas las fases orgánicas se juntan, se

102
929
102

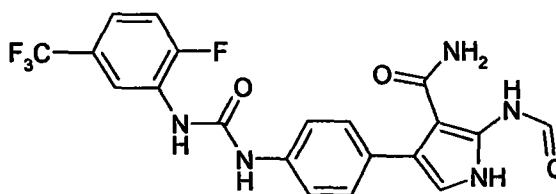
secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,19 g de 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida, bajo la forma de un sólido ocre; IE: $m/z = 246$ (M^+)pico base, $m/z = 229$ ($M - NH_3^+$).

- 5 El 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 0,5 g (2,25 mmoles) de N-[2-(4-nitro-fenil)-2-oxo-etil]-acetamida en 15 cm³ de metanol, se añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,223 g (3,375 mmoles) de malononitrilo. La mezcla de reacción se enfría a una temperatura cercana a 0°C y se añaden 0,5 cm³ de una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 50%. Después de 15 minutos de agitación a una temperatura cercana a 0°C y de 30 minutos de agitación a una temperatura cercana a 65°C, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura cercana a 20°C, se vierte en hielo machacado y se extrae 7 veces con 10 cm³ de diclorometano. Todas las fases orgánicas se juntan, se lavan con 50 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,7 g de un sólido pardo que se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol (100/0 a 95/5 en volúmenes)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,265 g de 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo, bajo la forma de un sólido pardo; IE: $m/z = 228$ (M^+)pico base, $m/z = 182$ ($M - NO_2$).

La N-[2-(4-nitro-fenil)-2-oxo-etil]-acetamida puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 0,5 g (2,308 mmoles) de 2-amino-(4-nitrofenil)-acetofenona en 2 cm³ de agua, se añaden a una temperatura cercana a 0°C, bajo atmósfera de argón, 0,435 cm³ (4,616 mmoles) de anhídrido acético y 0,379 g (4,616 mmoles) de acetato de sodio en disolución en 1,5 cm³ de agua. Después de dejar que la temperatura evolucione entre 0°C y 20°C durante 1 hora, se añaden 1,5 cm³ de ácido clorhídrico concentrado hasta un pH = 2. La mezcla de reacción se extrae 5 veces con 10 cm³ de diclorometano. Todas las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,37 g de N-[2-(4-nitro-fenil)-2-oxo-etil]-acetamida, bajo la forma de un sólido amarillo; ES+: $m/z = 223$ (MH^+).

Ejemplo 3

2-formilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

- 5 A una disolución de 0,125 g (0,578 mmoles) de 2-formilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en 15 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden a una temperatura cercana a 23°C, 0,081 cm³ de trietilamina y 0,084 cm³ de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato. Después de 16 horas de agitación a una temperatura cercana a 23°C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). El resto
- 10 se diluye con 50cm³ de acetato de etilo y se lava 2 veces con 50 cm³ de agua y 50 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La disolución orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se trata con negro 3S, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,115 g de un sólido aceitoso que se purifica mediante cromatografía flash [eluyente:
- 15 diclorometano/metanol/acetonitrilo (95/2,5/2,5 en volumen)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,016 g de, 2-formilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un sólido color crema que se funde a 169°C. R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm) 5,60 (m extendido, 1H); 6,41 (s ancho, 1H); 7,07 (m extendido, 1H). 7,31 (d, J = 8,5
- 20 Hz, 2H); 7,38 (m, 1H); 7,48 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,34 (s, 1H); 8,61 (dd, J = 2,5 y 7,5 Hz, 1H); 9,07 (s ancho, 1H); 9,40 (s ancho, 1H); 10,85 (m extendido, 1H); 11,45 (s ancho, 1H).

La 2-formilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

- 25 A una suspensión de 0,030 g (0,0285 mmoles) de paladio sobre carbón al 10% en 15 cm³ de metanol, se añaden a una temperatura cercana a 25°C, 0,23 g (0,834 mmoles) de 2-formilamino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida. Después de 5 horas de hidrogenación en autoclave bajo 2 bares de hidrógeno, a una temperatura cercana a 25°C, la mezcla de reacción se filtra, el catalizador se lava 3 veces con 5
- 30 cm³ de metanol y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,125 g de 2-formilamino-4-(4-amino-fenil)-1-H-pirrol-3-carboxamida, bajo la forma de un sólido verde. R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm) 5,13 (s

904
104

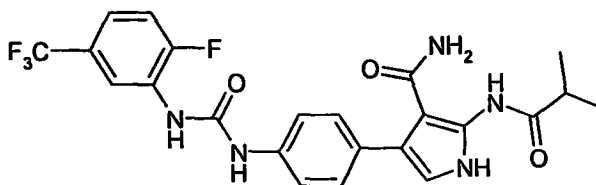
ancho, 2H); 5,43 (m extendido, 1H); 6,27 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 6,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 6,80 (m extendido, 1H); 6,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 8,34 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 10,9 (s ancho, 1H); 11,25 (s ancho, 1H).

La 2-formilamino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 0,3 g (1,21 mmoles) de 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en 5 cm³ de etanol absoluto se añade, a una temperatura cercana a 25°C, una disolución de 2 cm³ (52,9 mmoles) de ácido fórmico en 5 cm³ (52,9 mmoles) de anhídrido acético. Después de 2 horas de agitación a esa temperatura, el medio de reacción se vierte en 100 cm³ de agua. La suspensión se filtra. El sólido se filtra con succión, y se seca para rendir 0,257 g de 2-formilamino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un polvo verde. R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, - δ en ppm), de 6,22 a 8,53 (m muy extendido, 2H); 6,78 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 8,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 8,32 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 10,55 (s ancho, 1H); 11,6 (s ancho, 1H).

La 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida se prepara como se ha descrito en el ejemplo 2:

Ejemplo 4



2-isobutirilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

A una disolución de 0,125 g (0,436 mmoles) de 2-isobutirilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en 15 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden a una temperatura cercana a 25°C, 0,076 cm³ (0,436 mmoles) de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato. Después de 17 horas de agitación a una temperatura cercana a 25°C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). El resto se diluye con 40 cm³ de acetato de etilo y se lava con 40 cm³ de agua. La disolución orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir un resto que se cristaliza en 8 cm³ de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (70/30 en volumen). Después de la filtración con succión, se obtienen 0,096 g de 2-isobutirilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un sólido

103
102
105

color crema que se funde a 196°C. IR (KBr), 3.472; 3.384; 1.667; 1.594; 1.546; 1.443; 1.340; 1.313; 1.198; 1.167; 1.120; 1.070; 937 y 614 cm^{-1} . R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, $-\delta$ en ppm), 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H); 2,61 (m, 1H); 5,62 (m extendido, 1H). 6,40 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,00 (m extendido, 1H); 7,30 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,39 (m, 1H); 5 7,49 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,51 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 8,62 (dd, $J = 2,5$ y 7,5 Hz, 1H); 8,99 (s ancho, 1H); 9,32 (s ancho, 1H); 10,95 (s ancho, 1H); 11,45 (s ancho, 1H).

La 2-isobutirilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

10 A una suspensión de 0,047 g (0,0446 mmoles) de paladio sobre carbón al 10% en 25 cm^3 de metanol, se añaden a una temperatura cercana a 25°C, 0,33 g (1,04 mmoles) de 2-isobutirilamino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida. Después de 3,5 horas de hidrogenación en autoclave bajo 2 bares de hidrógeno, a una temperatura cercana a 25°C, la mezcla de reacción se filtra, el catalizador se lava 3 veces con 5 15 cm^3 de metanol y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,22 g de un resto que se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol/acetonitrilo (96/2/2 en volumen)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,135 g de 2-isobutirilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida, bajo la forma de un sólido marrón. R.M.N. ^1H (400 20 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, $-\delta$ en ppm) 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H); 2,60 (m, 1H); 5,15 (s ancho, 2H); 5,45 (m extendido, 1H); 6,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 6,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 6,94 (m extendido, 1H); 6,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 11,05 (s ancho, 1H); 11,3 (s ancho, 1H).

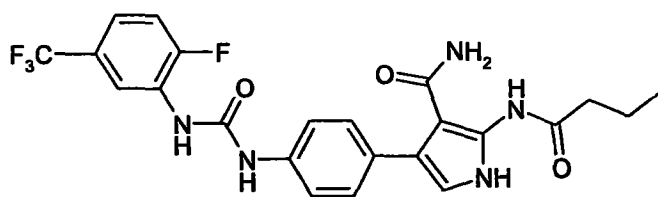
La 2-isobutirilamino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

25 A una disolución de 0,23 g (0,93 mmoles) de 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en 15 cm^3 de tetrahidrofurano se añaden, a una temperatura cercana a 25°C, 0,260 cm^3 (1,86 mmoles) de trietilamina y 0,098 cm^3 (0,93 mmoles) de cloruro de isobutirilo. Después de 16 horas de agitación a esa temperatura, el medio de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir un resto 30 que se agita en 60 cm^3 de agua y se extrae 2 veces con 50 cm^3 de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,35 g de 2-isobutirilamino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un polvo verde. R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, $-\delta$ en ppm) 15 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H); 2,64 (m, 1H); de 6,50 a 8,50 (m

muy extendido, 2H); 6,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,19 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 10,45 (s ancho, 1H); 11,65 (s ancho, 1H).

La 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida se prepara como se ha descrito en el ejemplo 2.

5 Ejemplo 5



2-butirilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida:

A una disolución de 0,207 g (0,610 mmoles) de 2-butirilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en 20 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden a una temperatura cercana a 25°C, 0,096 cm³ (0,671 mmoles) de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato. Después de 48 horas de agitación a una temperatura cercana a 25°C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). El resto se diluye con 40cm³ de acetato de etilo y se lava 2 veces con 30 cm³ de agua y 30 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La disolución orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir un resto que se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol/acetonitrilo (97/1,5/1,5 en volumen)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,093 g de, 2-butirilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un sólido color crema que se funde a 219°C. IR (KBr), 3.470; 3.387; 1.717; 1.626; 1.593; 1.546; 1.443; 1.341; 1.315; 1.264; 1.193; 1.168; 1.126; 1.070; 820; 614 cm⁻¹. R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, - δ en ppm) 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,64 (m, 2H); 2,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 5,60 (m extendido, 1H); 6,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,05 (m extendido, 1H); 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,38 (m, 1H); 7,49 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,61 (dd, J = 2,5 y 7,5 Hz, 1H); 9,05 (s ancho, 1H); 9,38 (s ancho, 1H); 10,8 (s ancho, 1H); 11,4 (s ancho, 1H).

La 2-butirilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 0,068 g (0,064 mmoles) de paladio sobre carbón al 10% en 20 cm³ de metanol, se añaden a una temperatura cercana a 25°C, 0,195 g (0,61 mmoles) de 2-butirilamino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida. Después de 5

107
~~107~~
~~107~~

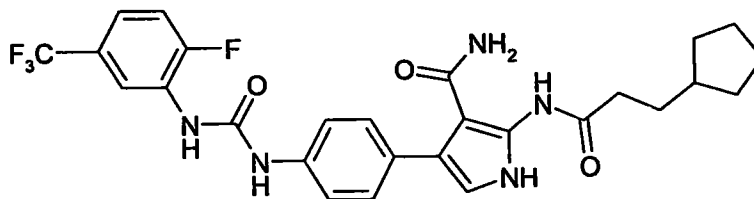
horas de hidrogenación en autoclave bajo 2 bares de hidrógeno, a una temperatura cercana a 25°C, la mezcla de reacción se filtra, el catalizador se lava 2 veces con 10 cm³ de metanol y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,207 g de 2-butilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida, bajo la forma de un sólido color crema. R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm) 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,63 (m, 2H); 2,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 5,11 (s ancho, 2H); de 6,05 a 8,45 (m muy extendido, 2H) ; 6,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 10,8 (s ancho, 1H); 11,3 (s ancho, 1H).

La 2-butilamino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 0,20 g (0,81 mmoles) de 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en 25 cm³ de tetrahidrofurano se añaden, a una temperatura cercana a 25°C, 0,227 cm³ (1,62 mmoles) de trietilamina y 0,085 cm³ (0,81 mmoles) de cloruro de butirilo. Después de 16 horas de agitación a esa temperatura, el medio de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir un resto que se agita en 60 cm³ de acetato de etilo y se lava 3 veces con 20 cm³ de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,221 g de 2-butilamino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un polvo marrón. R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm) 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,63 (m, 2H); 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H); de 6,20 a 8,50 (m muy extendido, 2H); 6,79 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 10,3 (s ancho, 1H); 11,6 (s ancho, 1H).

La 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida se prepara como se ha descrito en el ejemplo 2.

Ejemplo 6



2-(3-ciclopentil-propionilamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida:

A una disolución de 0,170 g (0,50 mmoles) de 2-(3-ciclopentil-propionilamino)-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en 20 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden a una temperatura cercana a 25°C, 0,072 cm³ (0,50 mmoles) de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato. Después de 48 horas de agitación a una temperatura cercana a 25°C,

la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). El resto se diluye con 50 cm³ de acetato de etilo y se lava con 50 cm³ de agua y 50 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La disolución orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir un resto que se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol/acetonitrilo (95/2,5/2,5 en volumen)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,048 g de 2-(3-ciclopentil-propionilamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un polvo amarillo que se funde a 222°C. IR (KBr), 3.470; 3.389; 1.717; 1.633; 1.594; 1.546; 1.443; 1.341; 1.312; 1.194; 1.167; 1.119; 1.070 y 614 cm⁻¹. R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm) 1,11 (m, 2H); de 1,42 a 1,68 (m, 6H); de 1,71 a 1,85 (m, 3H); 2,40 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 5,56 (m extendido, 1H); 6,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,09 (m extendido, 1H); 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,38 (m, 1H); 7,49 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,62 (dd, J = 2,5 y 7,5 Hz, 1H); 9,00 (s ancho, 1H); 9,32 (s ancho, 1H); 10,8 (s ancho, 1H); 11,4 (s ancho, 1H).

La 2-(3-ciclopentil-propionilamino)-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 0,055 g (0,0051 mmoles) de paladio sobre carbón al 10% en 25 cm³ de metanol, se añaden a una temperatura cercana a 25°C, 0,210 g (0,56 mmoles) de 2-(3-ciclopentil-propionilamino)-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida. Después de 5 horas de hidrogenación en autoclave bajo 2 bares de hidrógeno, a una temperatura cercana a 25°C, la mezcla de reacción se filtra, el catalizador se lava 2 veces con 10 cm³ de metanol y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,151 g de 2-(3-ciclopentil-propionilamino)-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida, bajo la forma de un polvo marrón. R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm) 1,09 (m, 2H); de 1,39 a 1,84 (m, 9H); 2,39 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 5,14 (s ancho, 2H); de 6,20 a 7,50 (m muy extendido, 2H); 6,23 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 10,9 (s ancho, 1H); 11,3 (s ancho, 1H).

La 2-(3-ciclopentil-propionilamino)-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 0,15 g (0,61 mmoles) de 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en 25 cm³ de tetrahidrofurano se añaden, a una temperatura cercana a 25°C, 0,171 cm³ (1,22 mmoles) de trietilamina y 0,098 mg (0,61 mmoles) de cloruro de

109
109
109

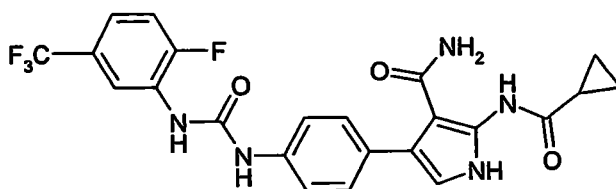
3-ciclopentil-propionilo. Después de 16 horas de agitación a esa temperatura, el medio de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir un resto que se agita en 40 cm³ de agua y se extrae 3 veces con 40 cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 80 cm³ de una disolución acuosa saturada de

5 cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,218 g de 2-(3-ciclopentil-propionilamino)-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un polvo verde. R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, - δ en ppm) 1,11 (m, 2H); de 1,42 a 1,65 (m, 6H); de 1,69 a 1,86 (m, 3H); 2,39 (t, J = 8,0 Hz, 2H); de 6,17 a 8,50 (m muy extendido,

10 2H); 6,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 10,35 (s ancho, 1H); 11,6 (s ancho, 1H).

La 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida se prepara como se ha descrito en el ejemplo 2.

Ejemplo 7



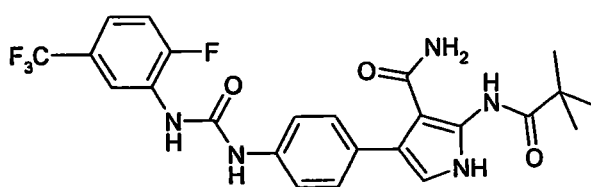
15

2-(ciclopropilcarbonilamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

La 2-(ciclopropilcarbonilamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 4 a

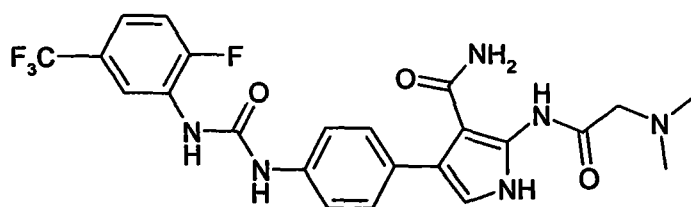
20 partir de 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida y cloruro de ciclopropilcarbonilo. ES⁺: m/z = 490 (MH⁺).

Ejemplo 8



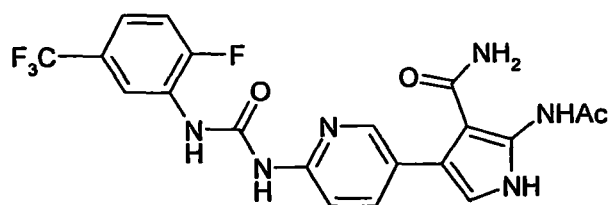
25 2-pivaloilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

La 2-pivaloilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 4 a partir de 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida y cloruro de pivaloilo. ES⁺: m/z = 506 (MH⁺).

110
107
110**Ejemplo 9**

2-(2-dimetilamino-acetilamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

- 5 La 2-(2-dimetilamino-acetilamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 4 a partir de 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida y cloruro del ácido de dimetilglicina ES+. $m/z = 507$ (MH^+).

Ejemplo 10

10

2-acetilamino-4-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il}-1H-pirrol-3-carboxamida:

- A una disolución de 0,11 g (0,424 mmoles) de 2-acetilamino-4-(6-amino-piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida en 20 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden a una temperatura cercana a 23°C y bajo atmósfera de argón, 0,068 cm³ (0,466 mmoles) de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato. Después de 1 hora de agitación a una temperatura cercana a 20°C, se añaden al medio 0,059 cm³ (0,424 mmoles) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita 18 horas a esa temperatura y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). El resto se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: gradiente diclorometano/metanol (95/5 en volumen) y acetato de etilo puro]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,013 g de 2-acetilamino-4-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il}-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un sólido blanco. ES+: $m/z = 466$ (MH^+).

- 25 La 2-acetilamino-4-(6-amino-piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 0,015 g (0,014 mmoles) de paladio sobre carbón al 10% en 20 cm³ de metanol, se añaden a una temperatura cercana a 25°C, 0,15 g (0,519 mmoles) de 2-acetilamino-4-(6-nitro-piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida. Después de

111 68
HH

2 horas de hidrogenación en autoclave bajo 2 bares de hidrógeno, a una temperatura cercana a 30°C, la mezcla de reacción se filtra, y el catalizador se lava 2 veces con 2 cm³ de éter etílico. Después de filtrar con succión y secar, se obtienen 0,11 g de 2-acetilamino-4-(6-amino-piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida, bajo la forma de un sólido marrón. R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm) 2,13 (s, 3H); 6,01 (s ancho, 2H); de 5,50 a 8,85 (m muy extendido, 2H); 6,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,36 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 10,65 (s, 1H); 11,35 (s ancho, 1H).

La 2-acetilamino-4-(6-nitro-piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 0,20 g (0,809 mmoles) de 2-amino-4-(6-nitro-piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida en 40 cm³ de tetrahidrofurano se añaden, a una temperatura cercana a 20°C bajo atmósfera de argón, 0,226 cm³ (1,62 mmoles) de trietilamina y 0,058 cm³ (0,809 mmoles) de cloruro de acetilo. Después de 3 horas de agitación a esa temperatura, el medio de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir un resto que se diluye con 200 cm³ de acetato de etilo y se lava con 50 cm³ de agua y 50 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,15 g de 2-acetilamino-4-(6-nitro-piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un polvo verde. R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm) 2,11 (s, 3H); 6,90 (m extendido, 2H); 6,95 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 8,13 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 10,2 (s, 1H); 11,7 (m ancho, 1H).

La 2-amino-4-(6-nitro-3-piridil)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

Se añaden 4,5 cm³ de ácido sulfúrico concentrado sobre 0,17 g (0,742 mmoles) de 2-amino-4-(6-nitro-3-piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo a una temperatura cercana a 5°C. La mezcla se calienta a una temperatura cercana a 85°C durante 1 hora bajo atmósfera de argón. Después de enfriar la mezcla de reacción a 5°C, ésta se vierte sobre hielo machacado y 30 cm³ de agua. Esta disolución se vierte sobre una disolución de 300 cm³ de tetrahidrofurano y 15 cm³ de piridina. Después de 5 minutos de agitación, la fase orgánica se lava con 30 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,20 g de 2-amino-4-(6-nitro-

112
109
112

piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida, bajo la forma de un sólido marrón. ES+: $m/z = 248$ (MH^+).

El 2-amino-4-(6-nitro-piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo puede prepararse de la manera siguiente:

- 5 A una disolución de 0,050 g (0,224 mmoles) de N-[2-(6-nitro-piridin-3-il)-2-oxo-etil]-acetamida en 5 cm³ de metanol, se añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 0,022 g (0,336 mmoles) de malononitrilo. El medio de reacción se enfría a una temperatura cercana a 0°C y se añaden 0,1 cm³ de una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 50%. Después de 15 minutos de agitación
- 10 a una temperatura cercana a 20°C y 1,15 horas de agitación a una temperatura cercana a 65°C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) y se diluye con 50 cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 10 cm³ de agua y 10 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión
- 15 reducida (2,7 kPa) para rendir 0,043 g de 2-amino-4-(6-nitro-piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo, bajo la forma de un sólido pardo. ES+: $m/z = 230$ (MH^+).

La N-[2-(6-nitro-piridin-3-il)-2-oxo-etil]-acetamida puede prepararse de la manera siguiente:

- 20 A una disolución de 1,05 g (4,166 mmoles) de 2-amino-1-(6-nitro-piridin-3-il)-etanona en 25 cm³ de agua, se añaden a una temperatura cercana a 5°C, 1,575 cm³ (16,66 mmoles) de anhídrido acético y 1,367 g (16,66 mmoles) de acetato de sodio en disolución en 3 cm³ de agua. Después de 3 horas de agitación a 5°C, la mezcla de reacción se extrae 3 veces con 10 cm³ de acetato de etilo. Todas las fases orgánicas se juntan, se lavan con 30 cm³ de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico,
- 25 se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,618 g de N-[2-(6-nitro-piridin-3-il)-2-oxo-etil]-acetamida, bajo la forma de un sólido amarillo. R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm) 1,90 (s, 3H); 4,66 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H); 8,37 (t ancho, $J = 4,5$ Hz, 1H); 8,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,68 (dd, $J = 2,0$ y 8,5 Hz, 1H); 9,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

- 30 La 2-amino-1-(6-nitro-piridin-3-il)-etanona puede prepararse de la manera siguiente:

- 35 A una disolución de 0,975 g (6,954 mmoles) de hexametilen tetramina en 10 cm³ de clorobenceno se añade a una temperatura cercana a 20°C una disolución de 1,549 g (6,322 mmoles) de 2-bromo-1-(6-nitro-piridin-3-il)-etanona en 25 cm³ de clorobenceno. Después de 1 hora de agitación a esa temperatura, la suspensión se

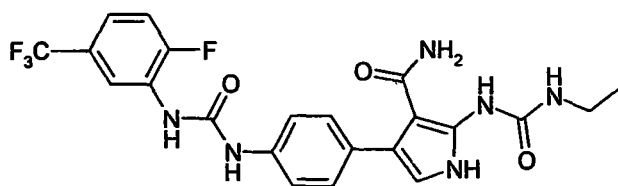
calienta 18 horas a 50°C. El medio de reacción se enfría a 5°C y se diluye con 200 cm³ de éter etílico. El precipitado obtenido de esta manera se filtra y se lava 3 veces con 50 cm³ de éter etílico. La sal de amonio resultante se agita en 20 cm³ de etanol y se añaden 8 cm³ de ácido clorhídrico al 37% a una temperatura cercana a 20°C. La disolución se agita 16 horas a esa temperatura. El precipitado que se forma se filtra, se lava 3 veces con 50 cm³ de agua, se filtra con succión y se seca para rendir 1,05 g de 2-amino-1-(6-nitro-piridin-3-il)-etanona bajo la forma de un polvo color crema. ES+: m/z = 182 (MH⁺).

La 2-bromo-1-(6-nitro-piridin-3-il)-etanona puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 3,4 g (20,46 mmoles) de 1-(6-nitro-piridin-3-il)-etanona en 60 cm³ de tetrahidrofurano se añaden 7,28 g (40,92 mmoles) de N-bromosuccinimida a una temperatura cercana a 20°C. Después de 36 horas de calentamiento a reflujo, la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) y se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: diclorometano puro]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 1,7 g de 2-bromo-1-(6-nitro-piridin-3-il)-etanona bajo la forma de un polvo blanco. ES+: m/z = 246 (MH⁺).

La 1-(6-nitro-piridin-3-il)-etanona puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 1,044 g (3,98 mmoles) de trifenilfosfina en 10 cm³ de tolueno se añaden a una temperatura cercana a 20°C bajo atmósfera de argón, 1,14 g (1,99 mmoles) de *bis* (dibenciliden acetona) paladio y 10,1 g (49,75 mmoles) de 5-bromo-2-nitropiridina. Después de 15 minutos de agitación a esa temperatura, se añade una disolución de 16,9 cm³ (49,75 mmoles) de 1-etoxiviniltributilestano en 60 cm³ de tolueno. Después de 15 horas de calentamiento a reflujo, el medio de reacción se enfría a 20°C, se vierte en 500 cm³ de una disolución de ácido clorhídrico 1N y se agita 16 horas a esa temperatura. El medio se extrae 3 veces con 150 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con 300 cm³ de agua, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir un resto que se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: diclorometano puro]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 3,4 g de 1-(6-nitro-piridin-3-il)-etanona. R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, – δ en ppm) 2,71 (s, 3H); 8,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,66 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 9,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

Ejemplo 11

2-(3-etil-ureido)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

- 5 A una disolución de 0,056 g (0,194 mmoles) de 4-(4-amino-fenil)-2-(3-etil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxamida en 20 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden a una temperatura cercana a 25°C, 0,031 cm³ (0,0213 mmoles) de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato. Después de 16 horas de agitación a una temperatura cercana a 60°C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). El
- 10 resto se diluye con 40 cm³ de acetato de etilo y se lava 2 veces con 30 cm³ de agua. La disolución orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir un resto que se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol/acetonitrilo (95/2,5/2,5 en volumen)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida,
- 15 se obtienen 0,021 g de 2-(3-etil-ureido)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un sólido amarillo. ES+: m/z = 494 (MH⁺).

La 4-(4-amino-fenil)-2-(3-etil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

- 20 A una suspensión de 0,067 g (0,0636 mmoles) de paladio sobre carbón al 10% en 15 cm³ de metanol, se añaden a una temperatura cercana a 25°C, 0,115 g (0,362 mmoles) de 4-(4-nitro-fenil)-2-(3-etil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxamida. Después de 2,5 horas de hidrogenación en autoclave bajo 2 bares de hidrógeno, a una temperatura cercana a 25°C, la mezcla de reacción se filtra, el catalizador se lava 3 veces con 5
- 25 cm³ de metanol y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir 0,056 g de 4-(4-amino-fenil)-2-(3-etil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxamida, bajo la forma de un sólido naranja. ES+: m/z = 289 (MH⁺).

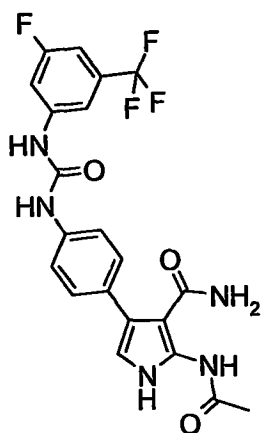
La 4-(4-nitro-fenil)-2-(3-etil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

- 30 A una disolución de 0,2 g (0,81 mmoles) de 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en 15 cm³ de tetrahidrofurano se añaden, a una temperatura cercana a 25°C, 0,074 cm³ (0,891 mmoles) de etilisocianato y 0,005 mg (0,040 mmoles) de

dimetilaminopiridina. Después de 16 horas de agitación a una temperatura cercana a 60°C, el medio de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir un resto que se agita en 100 cm³ de agua y se extrae 3 veces con 50 cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para rendir un resto que se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol/acetonitrilo (95/2,5/2,5 en volumen)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,120 g de 4-(4-nitro-fenil)-2-(3-etil-ureido)-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un polvo amarillo. ES+: m/z = 318 (MH⁺).

La 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida se prepara como se ha descrito en el ejemplo 2.

Ejemplo 12



2-acetilamino-4-{4-[3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

Se añaden 0,061 cm³ (0,426 mmoles) de 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilisocianato a temperatura ambiente a una suspensión de 100 mg (0,387 mmoles) de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en 5 cm³ de tetrahidrofurano anhidro. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se enfría en un baño de agua helada y se filtra sobre frita. El sólido recogido se lava con un poco de diclorometano y ciclohexano y después se seca en vacío. Se obtienen 75 mg de 2-acetilamino-4-{4-[3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un sólido beige.

LCMS (método A): m/z = 464: [M+H]⁺; m/z = 447: [M+H]⁺ - NH₃ (pico base)
m/z = 462: [M-H]⁻

Tiempo de retención (min.) = 3,97

La 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

Se añaden 0,15 g de paladio sobre carbón (10%) a una suspensión de 1,36 g (4,72 mmoles) de 2-acetilamino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en 200 cm³ de metanol. La reacción se hidrogena bajo 2 bares a 30°C durante 6 horas, el medio de reacción se filtra sobre celite, y se lava con metanol. El filtrado se evapora bajo presión reducida y se obtienen 1,14 g de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un sólido marrón.

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆ – δ en ppm): 2,13 (s, 3H); 5,13 (s, 2H); 5,45 (m extendido, 1H); 6,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H); de 6,90 a 7,10 (m extendido, 1H); 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 10,8 (s, 1H); 11,25 (s ancho, 1H).

IE: m/z = 258: [M⁺] (pico base); m/z = 241: [M+H]⁺ - NH₃; m/z = 199: 241 - COCH₃

La 2-acetilamino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente:

Se añaden 0,851 cm³ (11,960 mmoles) de cloruro de acetilo a temperatura ambiente a una suspensión de 2,16 g (8,77 mmoles) de 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en 200 cm³ de tetrahidrofurano seco bajo argón. La mezcla se enfría en un baño agua - hielo y se añaden lentamente 3,180 cm³ (22,82 mmoles) de trietilamina a 0°C. La reacción se agita a 0°C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 3 horas. El medio se recoge en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol (99/1 en volumen)]. Después de concentrar bajo presión reducida las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 1,23 g de 2-acetilamino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un sólido marrón.

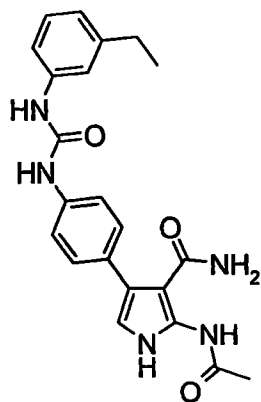
R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ – δ en ppm): 2,11 (s, 3H); de 6,50 a 7,20 (m muy extendido, 2H); 6,80 (s, 1H); 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 10,3 (s ancho, 1H); 11,6 (s ancho, 1H).

LCMS (método A): m/z = 287: [M-H]⁻

Tiempo de retención (min.) = 2,90

La 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 2-amino-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo.

Ejemplo 13

117
117

2-acetilamino-4-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

Se añaden 0,061 cm³ (0,426 mmoles) de 1-etil-3-isocianato-benceno a temperatura ambiente a una suspensión de 100 mg (0,387 mmoles) de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida en 5 cm³ de tetrahidrofurano anhidro. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y se evapora a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol (97/3 en volumen)]. Después de concentrar bajo presión reducida las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 107 mg de 2-acetilamino-4-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un sólido marrón.

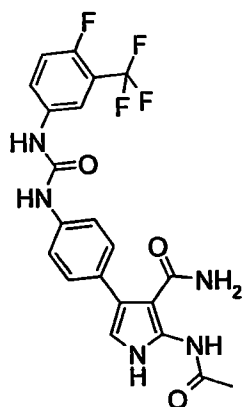
LCMS (método A): m/z = 406: [M+H]⁺

m/z = 389: [M+H]⁺ - NH₃

Tiempo de retención (min.) = 3,67

15

Ejemplo 14



2-acetilamino-4-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

La 2-acetilamino-4-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 4-

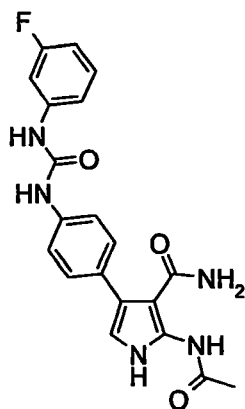
20

fluoro-3-(trifluorometil)fenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida. Sus características son las siguientes:

LCMS (método A): $m/z = 464$: $[M+H]^+$; $m/z = 447$: $[M+H]^+ - NH_3$ (pico base)
 $m/z = 462$: $[M-H]^-$

5 Tiempo de retención (min.) = 3,83

Ejemplo 15



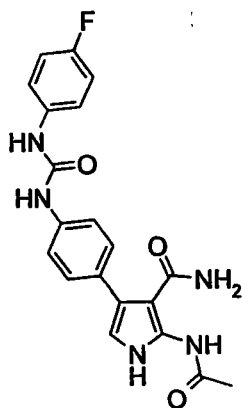
2-acetilamino-4-{4-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

La 2-acetilamino-4-{4-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida
 10 puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 12 a partir de 3-fluorofenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida. Sus características son las siguientes:

LCMS (método A): $m/z = 396$: $[M+H]^+$; $m/z = 379$: $[M+H]^+ - NH_3$
 Tiempo de retención (min.) = 3,42

15

Ejemplo 16



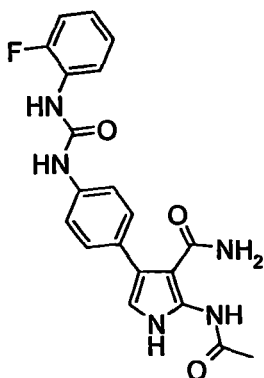
2-acetilamino-4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

La 2-acetilamino-4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 12 a partir de 4-fluorofenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

LCMS (método A): $m/z = 396$: $[M+H]^+$; $m/z = 379$: $[M+H]^+ - NH_3$

5 Tiempo de retención (min.) = 3,42

Ejemplo 17



2-acetilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

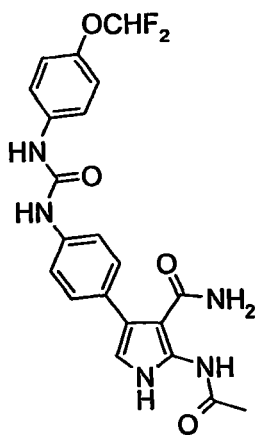
10 La 2-acetilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 12 a partir de 2-fluorofenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

LCMS (método B): $m/z = 396$: $[M+H]^+$ (pico base); $m/z = 379$: $[M+H]^+ - NH_3$

Tiempo de retención (min.) = 3,70

15

Ejemplo 18



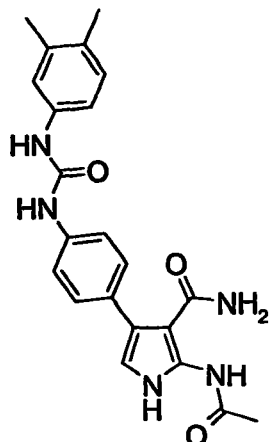
2-acetilamino-4-{4-[3-(4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

La 2-acetilamino-4-{4-[3-(4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 12 a partir de 4-(difluorometoxi)fenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

- 5 LCMS (método A): $m/z = 444$: $[M+H]^+$; $m/z 427$: $[M+H]^+ - NH_3$
 $m/z = 442$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,51

Ejemplo 19



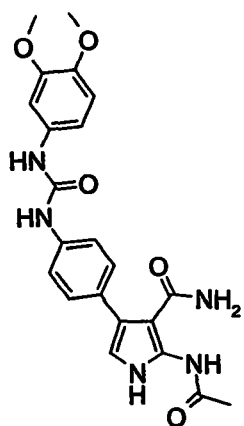
- 10 2-acetilamino-4-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida
 La 2-acetilamino-4-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 12 a partir de 3,4-dimetilfenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

LCMS (método A): $m/z = 406$: $[M+H]^+$, $m/z = 389$: $[M+H]^+ - NH_3$

- 15 $m/z = 404$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,60

Ejemplo 20



2-acetilamino-4-{4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

121
118
421

La 2-acetilamino-4-{4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 12 a partir de 3,4-dimetoxifenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

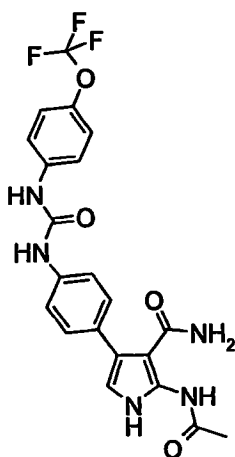
LCMS (método A): $m/z = 438$: $[M+H]^+$; $m/z = 421$: $[M+H]^+ - NH_3$

5

$m/z = 436$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 2,94

Ejemplo 21



2-acetilamino-4-{4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-

10 carboxamida

La 2-acetilamino-4-{4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 12 a partir de 4-(trifluorometoxi)fenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

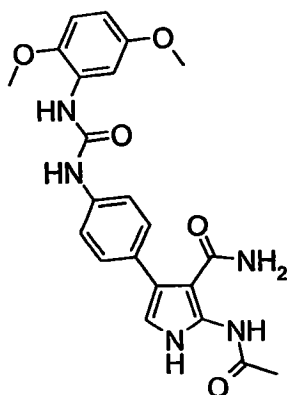
15

LCMS (método A): $m/z = 462$: $[M+H]^+$; $m/z = 445$: $[M+H]^+ - NH_3$

$m/z = 460$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,85

Ejemplo 22



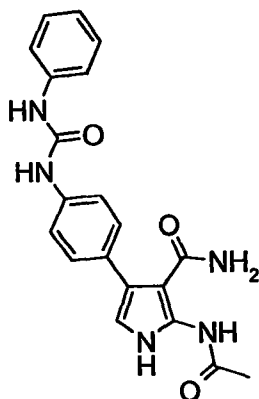
2-acetilamino-4-{4-[3-(2,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

La 2-acetilamino-4-{4-[3-(2,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 2,5-dimetoxifenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

5 LCMS (método C): $m/z = 438$: $[M+H]^+$
 $m/z = 436$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,16

Ejemplo 23



10 2-acetilamino-4-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

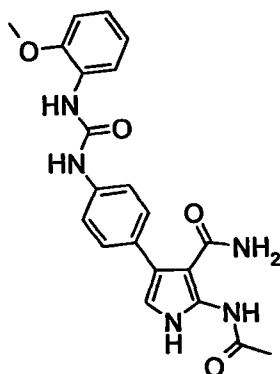
La 2-acetilamino-4-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de fenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

LCMS (método C): $m/z = 378$: $[M+H]^+$

15 $m/z = 376$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 2,97

Ejemplo 24



2-acetilamino-4-{4-[3-(2-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

123
120
123

La 2-acetilamino-4-{4-[3-(2-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 2-metoxifenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

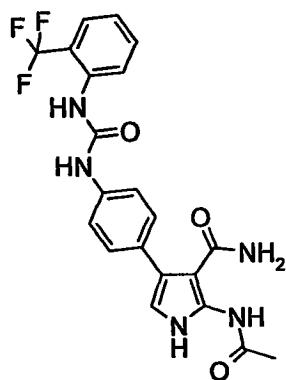
LCMS (método C): $m/z = 408$: $[M+H]^+$

5

$m/z = 406$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,16

Ejemplo 25



10 2-Acetilamino-4-{4-[3-(2-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

La 2-acetilamino-4-{4-[3-(2-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 2-(trifluorometil)fenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

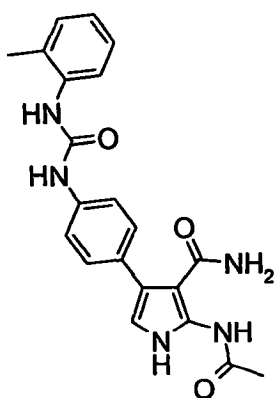
15

LCMS (método C): $m/z = 446$: $[M+H]^+$

$m/z = 444$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,32

Ejemplo 26



20

2-acetilamino-4-{4-[3-(o-tolil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

La 2-acetilamino-4-[4-(3-o-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 2-metilfenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

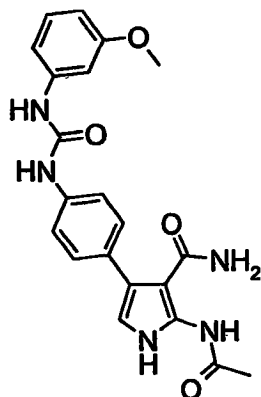
LCMS (método C): $m/z = 392$: $[M+H]^+$

5

 $m/z = 390$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,07

Ejemplo 27



2-acetilamino-4-{4-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

10

La 2-acetilamino-4-{4-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 3-metoxifenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

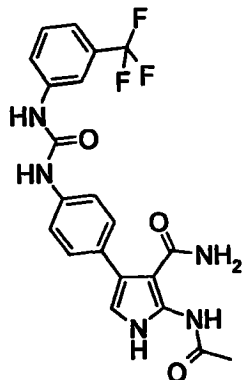
LCMS (método C): $m/z = 408$: $[M+H]^+$

 $m/z = 406$: $[M-H]^-$

15

Tiempo de retención (min.) = 3,01

Ejemplo 28



2-acetilamino-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-

20

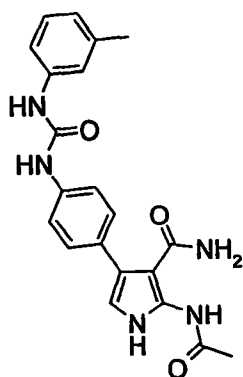
carboxamida

La 2-acetilamino-4-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 3-(trifluorometil)fenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

5 LCMS (método C): $m/z = 446$: $[M+H]^+$
 $m/z = 444$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,54

Ejemplo 29



10 2-acetilamino-4-[4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

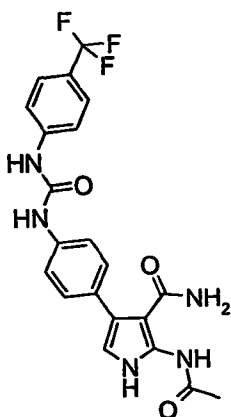
La 2-acetilamino-4-[4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 3-metilfenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

LCMS (método C): $m/z = 392$: $[M+H]^+$

15 $m/z = 390$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,20

Ejemplo 30



20 2-acetilamino-4-[4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

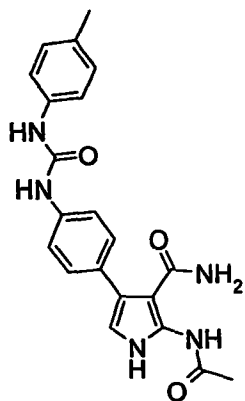
La 2-acetilamino-4-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 4-(trifluorometil)fenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

5 LCMS (método C): $m/z = 446$: $[M+H]^+$

$m/z = 444$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,58

Ejemplo 31



10 2-acetilamino-4-[4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

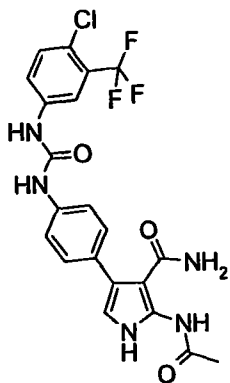
La 2-acetilamino-4-[4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 4-metilfenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

LCMS (método C): $m/z = 392$: $[M+H]^+$

15 $m/z = 390$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,19

Ejemplo 32



2-acetilamino-4-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-

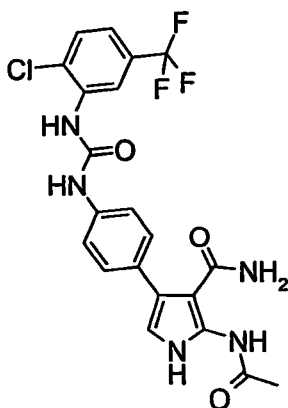
20 carboxamida

La 2-acetilamino-4-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

5 LCMS (método C): $m/z = 480$: $[M+H]^+$
 $m/z 478 = [M-H]^+$

Tiempo de retención (min.) = 3,80

Ejemplo 33



10 2-acetilamino-4-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

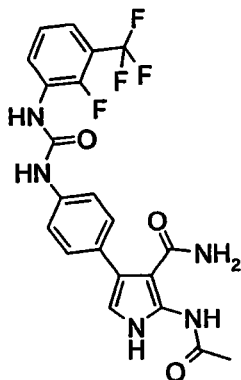
La 2-acetilamino-4-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 2-cloro-5-(trifluorometil)fenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-

15 carboxamida.

LCMS (método C): $m/z = 480$: $[M+H]^+$
 $m/z = 478$: $[M-H]^+$

Tiempo de retención (min.) = 3,82

Ejemplo 34



20

2-acetilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

La 2-acetilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

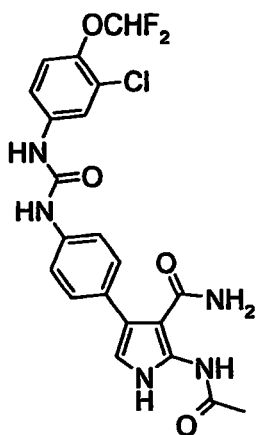
LCMS (método C): $m/z = 464$: $[M+H]^+$

$m/z = 462$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,64

10

Ejemplo 35



2-acetilamino-4-{4-[3-(3-cloro-4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

La 2-acetilamino-4-{4-[3-(3-cloro-4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

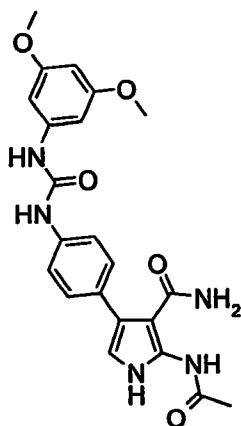
LCMS (método C): $m/z = 478$: $[M+H]^+$

$m/z = 476$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,52

20

Ejemplo 36



2-acetilamino-4-{4-[3-(3,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

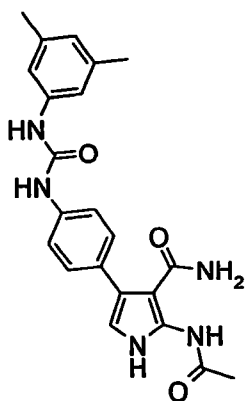
- La 2-acetilamino-4-{4-[3-(3,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 3,5-dimetoxifenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

LCMS (método C): $m/z = 438$: $[M+H]^+$

$m/z = 436$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,07

Ejemplo 37



10

2-acetilamino-4-{4-[3-(3,5-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

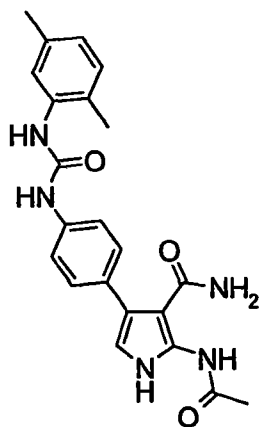
- La 2-acetilamino-4-{4-[3-(3,5-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 3,5-dimetilfenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

15 LCMS (método C): $m/z = 406$: $[M+H]^+$

$m/z = 404$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,43

Ejemplo 38



2-acetilamino-4-{4-[3-(2,5-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

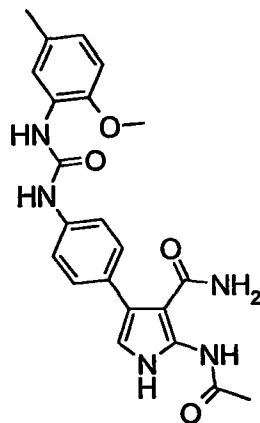
- La 2-acetilamino-4-{4-[3-(2,5-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 2,5-dimetilfenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

LCMS (método C): $m/z = 406$: $[M+H]^+$

$m/z = 404$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,29

Ejemplo 39



10

2-acetilamino-4-{4-[3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

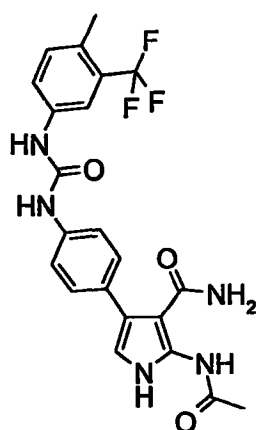
- La acetilamino-4-{4-[3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 2-metoxi-5-metilfenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

LCMS (método C): $m/z = 422$: $[M+H]^+$

$m/z = 420$: $[M-H]^-$

Tiempo de retención (min.) = 3,38

15

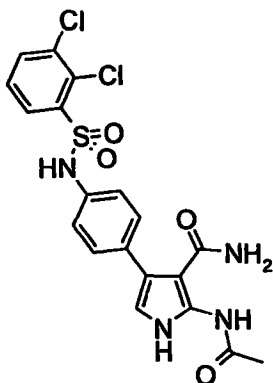
Ejemplo 40

2-acetilamino-4-{4-[3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

- 5 La 2-acetilamino-4-{4-[3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 13 a partir de 3-(trifluorometil)-4-metilfenil isocianato y de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

Punto de Fusión = 266°C

- 10 ES⁺: m/z = 460: [M+H]⁺; m/z = 482: [M+Na]⁺

Ejemplo 41

2-acetilamino-4-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

- 15 Una suspensión de 70 mg (0,271 mmoles) de 2-acetilamino-4-(4-amino-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida y de 70 mg (0,285 mmoles) de cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo en 1,5 cm³ de piridina se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y el medio de reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía flash [eluyente: 20 diclorometano/metanol (97/3 en volumen)]. Después de concentrar bajo presión

reducida las fracciones que contienen el producto esperado, se obtienen 22 mg de 2-acetilamino-4-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida bajo la forma de un sólido beige que se funde a 265°C.

ES+: $m/z = 469$: $[M+H]^+$.

5 **Determinación de la actividad de los compuestos – Protocolos experimentales**

1. **FAK**

La actividad inhibidora de los compuestos sobre FAK se determina midiendo la inhibición de la autofosforilación de la enzima utilizando un ensayo de fluorescencia de resolución temporal (HTRF).

El ADNc completo de FAK humana, cuyo extremo N-terminal estaba marcado histidina, se clonó en un vector de expresión baculovirus pFastBac HTc. La proteína se expresó y se purificó hasta aproximadamente un 70% de homogeneidad.

La actividad quinasa se determina incubando la enzima (6,6 µg/mL) con diferentes concentraciones del compuesto de ensayo en un tampón 50 mM Hepes pH = 7,2, 10 mM MgCl₂, 100µM Na₃VO₄, 15 µM de ATP durante 1 hora a 37°C. La reacción enzimática se detiene por adición de tampón Hepes pH = 7,0 que contiene 0,4 mM KF, 133 mM EDTA, 0,1% BSA y el marcaje se realiza durante 1 a 2 horas a temperatura ambiente, mediante la adición en ese tampón de un anticuerpo anti-Histidina marcado con XL665 y de un anticuerpo monoclonal fosfoespecífico de tirosina conjugado con criptato de europio (Eu-K). Las características de los dos fluoróforos están disponibles en G. Mathis *et al.*, Anticancer Research, 1997, 17, páginas 3011-3014. La transferencia de energía entre el criptato de europio excitado y el aceptor XL665 es proporcional al grado de autofosforilación de FAK. La señal de larga duración específica de XL-665 se mide en un contador de placas Packard Discovery. Todos los ensayos se realizan por duplicado y se calcula la media de los dos ensayos. La inhibición de la actividad de autofosforilación de FAK con los compuestos de la invención se expresa en porcentaje de inhibición respecto a un control cuya actividad se mide en ausencia del compuesto de ensayo. Para el cálculo del % de inhibición, se considera la relación [señal a 665 nm/señal a 620 nm].

2. **KDR**

El efecto inhibidor de los compuestos se determina en un ensayo de fosforilación de sustrato con la enzima KDR *in vitro* mediante una técnica de centelleo (placa de 96 pocillos, NEN).

133
470
133

El dominio citoplasmático de la enzima KDR humana se clonó en forma de fusión GST en el vector de expresión baculovirus pFastBac. La proteína se expresó en las células SF21 y se purificó hasta aproximadamente un 60% de homogeneidad.

La actividad quinasa de KDR se mide en 20 mM MOPS, 10 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 2,5 mM EGTA, 10 mM b-glicerofosfato, pH = 7,2, en presencia de 10 mM MgCl₂, 100 µM Na₃VO₄ y 1 mM NaF. Se añaden 10 µl de compuesto a 70 µl de tampón quinasa que contiene 100 ng de enzima KDR a 4°C. La reacción se inicia añadiendo 20 µl de disolución que contienen 2µg de sustrato (fragmento SH2-SH3 de la PLCg expresada en forma de proteína de fusión GST), 2 µCi de ³³P[ATP] y 2 µM de ATP frío. Después de 1 hora de incubación a 37°C, la reacción se detiene añadiendo 1 volumen (100 µl) de 200 mM EDTA. Se quita el tampón de incubación y los pocillos se lavan tres veces con 300 µl de PBS. Se mide la radiactividad de cada pocillo utilizando un contador de radiactividad Top Count NXT (Packard).

El ruido de fondo se determina midiendo la radiactividad en cuatro pocillos diferentes que contienen el ATP radiactivo y el sustrato en solitario.

Se mide un control de actividad total en cuatro pocillos diferentes que contienen todos los reactivos (³³P-[ATP], KDR y sustrato PLCγ) pero en ausencia de 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 de compuesto.

El compuesto SU5614 (Calbiochem) (1 µM) se incluye en cada placa como control de inhibición.

3. Tie2

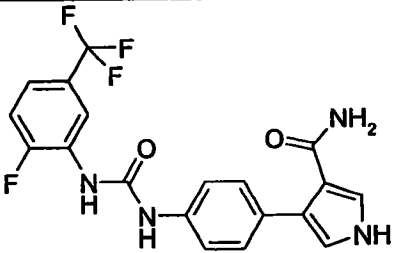
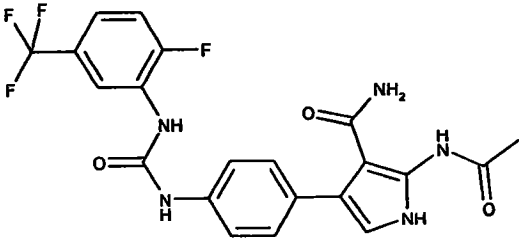
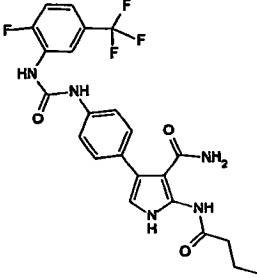
La secuencia que codifica el Tie2 humano correspondiente a los aminoácidos del dominio intracelular 776-1124 fue generada por PCR utilizando el ADNc aislado de placenta humana como modelo. Esta secuencia fue introducida en un vector de expresión *baculovirus* pFastBacGT en forma de proteína de fusión GST.

El efecto inhibidor de las moléculas se determina en un ensayo de fosforilación de PLC por Tie2 en presencia de GST-Tie2 purificado hasta aproximadamente un 80% de homogeneidad. El sustrato se compone de los fragmentos SH2-SH3 de la PLC expresada en forma de proteína de fusión GST.

Se mide la actividad quinasa de Tie2 en un tampón MOPS 20mM pH 7,2, que contiene MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 10 mM, DTT 1 mM y glicerofosfato 10 mM. En una placa de 96 pocillos FlashPlate mantenida sobre hielo, se deposita una mezcla de

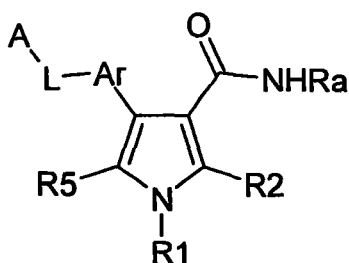
- reacción compuesta por 70 µl de tampón quinasa que contiene 100 ng de enzima GST-Tie2 por pocillo. A continuación, se añaden 10 µl de la molécula de ensayo diluída en DMSO a una concentración de 10% como máximo. Para una concentración dada, cada medida se efectúa por cuadruplicado. La reacción se inicia añadiendo 20 µl de disolución que contienen 2 µg de GST-PLC, 2 µM de ATP frío y 1 µCi de ³³P[ATP].
- 5 Después de 1 hora de incubación a 37°C, la reacción se detiene añadiendo 1 volumen (100 µl) de EDTA 200 mM. Después de eliminar el tampón de incubación, los pocillos se lavan tres veces con 300 µl de PBS. La radiactividad se mide en un MicroBeta1450 Wallac.
- 10 La inhibición de la actividad Tie2 se calcula y expresa en porcentaje de inhibición respecto de la actividad control determinada en ausencia de compuesto.

Resultados: Tabla 1:

Estructura	ejemplo	FAK	KDR	Tie2
		CI 50 (nM)	CI 50 (nM)	CI 50 (nM)
	1	2.055	6.475	69
	2	60	11,4	6,3
	5	266	42	11

136
133
136**REIVINDICACIONES**

1. Producto representado por la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

5 en la que:

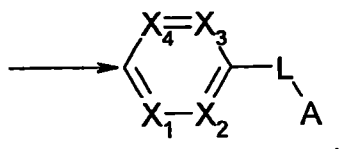
- 1) A y Ar se seleccionan de manera independiente del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, heterociclilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido;
- 10 2) L se selecciona del grupo constituido por: NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO₂, SO₂NH, 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, CH₂-NH-CO-NH, NH-CO-NH-CH₂ y NH-CO-CH₂-CO-NH;
- 15 3) Ra se selecciona del grupo constituido por H, alquilo y cicloalquilo.
- 4) R1 se selecciona del grupo constituido por: H, R, COR, SO₂R, en el que R se elige entre H, OR''₄, NR''₅R''₆, alquilo(C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que R''₄ se elige entre H, fenilo, alquilo, y en el que R''₅ y R''₆ se seleccionan de manera independiente del grupo
- 20 constituido por H, R OR''₄, alquilo(C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o bien R''₅ y R''₆ se unen entre sí para formar un ciclo saturado de 5 a 8 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N;
- 25 5) R2 y R5 se seleccionan de manera independiente del grupo constituido por: H, halógeno, R'2, CN, O(R'2), OC(O)(R'2), OC(O)N(R'2)(R'3), OS(O₂)(R'2), N(R'2)(R'3), N=C(R'2)(R'3), 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(O₂)(R'3), C(O)(R'2), C(O)O(R'2), C(O)N(R'2)(R'3),

$C(=N(R'3))(R'2)$, $C(=N(OR'3))(R'2)$, $S(R'2)$, $S(O)(R'2)$, $S(O_2)(R'2)$,
 $S(O_2)O(R'2)$ y $S(O_2)N(R'2)(R'3)$; en el que cada $R'2$, $R'3$ y $R'4$ se
 selecciona de manera independiente del grupo constituido por H,
 alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo,
 alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, arilo
 sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido y heterociclilo
 sustituido; en el que, cuando $R'2$ y $R'3$ son diferentes de H y están
 presentes simultáneamente en $R'2$ o en $R'3$, ^{en R'3 no hay R'2} pueden unirse entre sí para
 formar un ^{R'2}ciclo que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S
 y N.

2. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque:

- 1) A y Ar son como se han definido anteriormente;
- 2) R_1 es H;
- 3) L se selecciona del grupo constituido por: NHCO, NH-CO-NH, NH,
 $NHSO_2$ y $NHCO-CH_2-CONH$;
- 4) R_a se selecciona entre H y metilo;
- 5) R_2 y R_5 son como se han definido anteriormente.

3. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque Ar-L-A es:



en el que cada X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se elige de manera independiente entre N y C- $R'5$, en el que $R'5$ tiene la misma definición que R_2 .

4. Producto según la reivindicación 3, caracterizado porque $R'5$ se selecciona del grupo constituido por H, F, Cl, metilo, NH_2 , OMe, OCF_3 y $CONH_2$.

5. Producto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque R_2 y R_5 se seleccionan de manera independiente del grupo constituido por: H, halógeno, $R'2$, $OR'2$, $NHR'2$, $NHCOR'2$, $NHCONHR'2$ y $NHSO_2R'2$.

6. Producto según la reivindicación 5, caracterizado porque R_2 es H.

7. Producto según la reivindicación 5, caracterizado porque R_5 es H.

8. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R_a es H.

9. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que L-A se elige entre NH-CO-NH-A y NH-SO₂-A.

10. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque A se selecciona del grupo constituido por fenilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo; 5 opcionalmente sustituido.

11. Producto según la reivindicación 10, caracterizado por que A se elige entre fenilo, pirazolilo e isoxazolilo; opcionalmente sustituido.

12. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, caracterizado porque A está sustituido con un primer sustituyente seleccionado del 10 grupo constituido por alquilo, alquilo halogenado, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-alquilo sustituido, S-arilo, S-heteroarilo, estando cada uno de ellos sustituido opcionalmente con un sustituyente elegido entre alquilo(C1-C3), halógeno y O-alquilo(C1-C3).

13. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, 15 caracterizado porque A está sustituido con un segundo sustituyente seleccionado del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, SH, 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 y N(R8)(R9); en el que R8 y R9 se eligen de manera independiente entre H, alquilo(C1-C3), alquilo(C1-C3) halogenado, alquilo(C1-C3)OH, 20 alquilo(C1-C3)NH₂, alquilo(C1-C3)COOM y alquilo(C1-C3)SO₃M; en el que, cuando R8 y R9 son diferentes simultáneamente de H, pueden unirse para formar un ciclo de 5 a 7 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S; en el que M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K; y en el que R10 es H o un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido, que comprende de 2 a 7 átomos de 25 carbono y de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

14. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizado porque A es fenilo, pirazolilo o isoxazolilo sustituido con halógeno, alquilo(C1-C4), alquilo(C1-C3) halogenado, O-alquilo(C1-C4), S-alquilo(C1-C4), O- 30 alquilo(C1-C4) halogenado y S-alquilo(C1-C4) halogenado, y cuando A está disustituido, ambos sustituyentes pueden unirse entre sí para formar un ciclo de 5 a 7 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, N y S.

15. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque se trata de:

4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,

- 1-acetil-2-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 2-formilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5 2-isobutirilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 2-butilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 2-(3-ciclopentil-propionilamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 10 2-(ciclopropilcarbonilamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 2-pivaloilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 15 2-(2-dimetilamino-acetilamino)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 2-acetilamino-4-{6-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-3-il}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 2-(3-etil-ureido)-4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 20 2-acetilamino-4-{4-[3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 2-acetilamino-4-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 2-acetilamino-4-{4-[3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 25 2-acetilamino-4-{4-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 2-acetilamino-4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 2-acetilamino-4-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 2-acetilamino-4-{4-[3-(4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 30 2-acetilamino-4-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 2-acetilamino-4-{4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 2-acetilamino-4-{4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 35 2-acetilamino-4-{4-[3-(2,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida,

- 2-acetilamino-4-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
2-acetilamino-4-[4-[3-(2-metoxi-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
2-acetilamino-4-[4-[3-(2-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5 2-acetilamino-4-[4-(3-o-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
2-acetilamino-4-[4-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
2-acetilamino-4-[4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 10 2-acetilamino-4-[4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
2-acetilamino-4-[4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
2-acetilamino-4-[4-(3-p-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
2-acetilamino-4-[4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 15 2-acetilamino-4-[4-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
2-acetilamino-4-[4-[3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
2-acetilamino-4-[4-[3-(3-cloro-4-difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 20 2-acetilamino-4-[4-[3-(3,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
2-acetilamino-4-[4-[3-(3,5-dimetil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
2-acetilamino-4-[4-[3-(2,5-dimetil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
2-acetilamino-4-[4-[3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 25 2-acetilamino-4-[4-[3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
2-acetilamino-4-[4-(2,3-dicloro-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida.
- 30 16. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que está en forma:
- 1) no quiral, o
2) racémica, o
3) enriquecida en un estereoisómero, o
35 4) enriquecida en un enantiómero;

y por que está opcionalmente salificada.

17. Composición farmacéutica que comprende un producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en combinación con un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

5 18. Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, como agente inhibidor de una reacción catalizada por una quinasa.

19. Utilización de un producto según la reivindicación 18, caracterizada porque la quinasa se elige entre FAK, KDR y Tie2.

20. Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones
10 1 a 16, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico.

21. Utilización según la reivindicación 20, caracterizada porque el estado patológico es cáncer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/000286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D207/34 A61K31/40 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/079193 A (CYCLACEL LIMITED; FISCHER, PETER, MARTIN; WANG, SHUDONG; WOOD, GAVIN) 10 October 2002 (2002-10-10) claims 1-5,9-11,28-31,34; figure 1	1,2, 5-14, 16-18, 20,21
A	US 2004/138269 A1 (SUN CONNIE LI ET AL) 15 July 2004 (2004-07-15) page 2, paragraphs 1,10; claims 1-16	1-21
A,P	US 2005/261354 A1 (GRIFFIN JOHN ET AL) 24 November 2005 (2005-11-24) claims 1,8,11,21,22,26	1-21
A,P	WO 2005/049603 A (MERCK PATENT GMBH; FINSINGER, DIRK; BUCHSTALLER, HANS-PETER; BURGDORF,) 2 June 2005 (2005-06-02) claims 1-25	1-21

☐ 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

7 June 2006

Date of mailing of the International search report

19/06/2006

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) 340-3016

Authorized officer

Rufet, J

142
139
142

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/000286

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02079193	A	10-10-2002	BR 0208447 A	02-03-2004
			CA 2440228 A1	10-10-2002
			CN 1503794 A	09-06-2004
			CZ 20032637 A3	18-02-2004
			EP 1373253 A1	02-01-2004
			GB 2375534 A	20-11-2002
			JP 2004538260 T	24-12-2004
			MX PA03008833 A	15-10-2004
			NZ 528347 A	29-07-2005
			US 2004132746 A1	08-07-2004
US 2004138269	A1	15-07-2004	NONE	
US 2005261354	A1	24-11-2005	NONE	
WO 2005049603	A	02-06-2005	DE 10354060 A1	02-06-2005

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000286

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D207/34 A61K31/40 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 02/079193 A (CYCLACEL LIMITED; FISCHER, PETER, MARTIN; WANG, SHUDONG; WOOD, GAVIN) 10 octobre 2002 (2002-10-10) revendications 1-5,9-11,28-31,34; figure 1	1,2, 5-14, 16-18, 20,21
A	US 2004/138269 A1 (SUN CONNIE LI ET AL) 15 juillet 2004 (2004-07-15) page 2, alinéas 1,10; revendications 1-16	1-21
A,P	US 2005/261354 A1 (GRIFFIN JOHN ET AL) 24 novembre 2005 (2005-11-24) revendications 1,8,11,21,22,26	1-21
A,P	WO 2005/049603 A (MERCK PATENT GMBH; FINSINGER, DIRK; BUCHSTALLER, HANS-PETER; BURGDORF,) 2 juin 2005 (2005-06-02) revendications 1-25	1-21



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 juin 2006

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/06/2006

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rufet, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000286

142
145
145

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02079193	A	10-10-2002	BR 0208447 A	02-03-2004
			CA 2440228 A1	10-10-2002
			CN 1503794 A	09-06-2004
			CZ 20032637 A3	18-02-2004
			EP 1373253 A1	02-01-2004
			GB 2375534 A	20-11-2002
			JP 2004538260 T	24-12-2004
			MX PA03008833 A	15-10-2004
			NZ 528347 A	29-07-2005
			US 2004132746 A1	08-07-2004
US 2004138269	A1	15-07-2004	AUCUN	
US 2005261354	A1	24-11-2005	AUCUN	
WO 2005049603	A	02-06-2005	DE 10354060 A1	02-06-2005

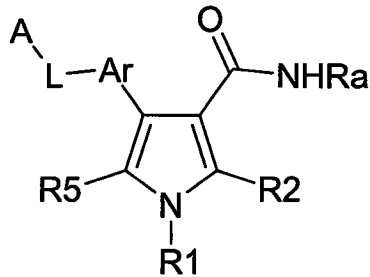
7

146
148

 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: 07-81350		(51) Int Cl: C07D 207/034 ; A61K 31/40 A61P 35/00	
22) Fecha de solicitud: 09-08-2007		(71) Solicitante(s) AVENTIS PHARMA S.A.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 0501354	(32) Fecha 10/02/2005	(33) País FR
		(72) Inventor(es) BAPTISTE RONAN Y OTROS	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 10/09/2007		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 17/08/2006	
Fecha de presentación de la solicitud: 08/02/2006		N° publicación: WO 2006/084996 A1	
No. de solicitud PCT/FR2006/000286			
(54) Título: PIRROLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PROCESO DE FABRICACION Y UTILIZACION			

Reivindicación(es):

1. Producto representado por la fórmula (I) siguiente:



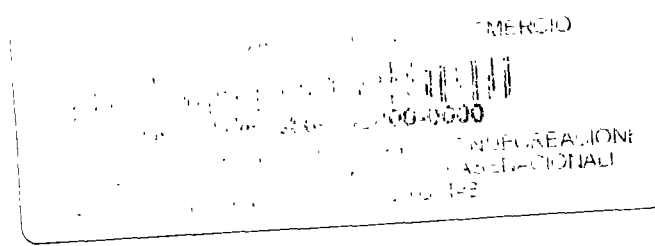
Fórmula (I)

en la que:

- 1) A y Ar se seleccionan de manera independiente del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, heterociclilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido;
- 2) L se selecciona del grupo constituido por: NH, CO-NH, NH-CO, 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, CH₂-NH-CO-NH, NH-CO-NH-CH₂ y NH-CO-CH₂-CO-NH;
- 3) Ra se selecciona del grupo constituido por H, alquilo y cicloalquilo.

- 4) R1 se selecciona del grupo constituido por: H, R, COR, SO₂R, en el que R se elige entre H, OR''₄, NR''₅R''₆, alquilo(C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que R''₄ se elige entre H, fenilo, alquilo, y en el que R''₅ y R''₆ se seleccionan de manera independiente del grupo constituido por H, R OR''₄, alquilo(C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o bien R''₅ y R''₆ se unen entre sí para formar un ciclo saturado de 5 a 8 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N;
- 5) R2 y R5 se seleccionan de manera independiente del grupo constituido por: H, halógeno, R'2, CN, O(R'2), OC(O)(R'2), OC(O)N(R'2)(R'3), OS(O₂)(R'2), N(R'2)(R'3), N=C(R'2)(R'3), 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(O₂)(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(O₂)(R'2), S(O₂)O(R'2) y S(O₂)N(R'2)(R'3); en el que cada R'2, R'3 y

148
148



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 61,634
FECHA : JULIO 31 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63769915	31/07/2007	55,200,000.00

***** 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

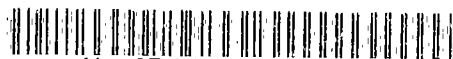
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Edo 12457-841-0233

149
149

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-081350-00000-0000

Fecha 2007-08-09 16:25:17 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONAL
Art 411 PRESENTACION Fóllos 148

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 []

Edgar Nuñez

Firma Responsable

Fecha Agosto 08/07

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

150

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 150

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	7 81350
	Solicitud internacional	PCT/FR2006/000286
	Fecha inicio fase nacional	10/09/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	4027
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

02 OCT. 2007

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall